

Mémoire Présenté en vue de l'obtention du diplôme de
Master
Filière : Sciences biologiques
Option : Génétique
Thème

Gènes de susceptibilité HLA et diabète

Présenté par :

HALIMA CHAIMA et OUNISSI CHOROUK

Devant le jury:

Président : Mr.HAMADA YUCEF	MCB	Université Abbes Laghrou –Khenchela
Examineur :Mr.HABIBATNI SOFIANE	MCB	Université Abbes Laghrou –Khenchela
Promoteur: Mr.BOUAZZA LYAS	MCA	Université Abbes Laghrou –Khenchela

Année universitaire : 2024-2025

Remerciements

Nous remercions Allah le tout puissant qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur M. Bouazza Lyas. pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédié ma remise de diplôme et ma joie, Après tous a mon dieu <ALLAH>.

A l'exemple de ma vie que considère comme mon modèle, pour les hommes., mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui c'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à mon prince, papa Ammar .

A mon paradis, à la prune de mes yeux, au guide de ma joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allume mon chemin, ma moitié, maman

À mes chers frères,

Kamal, mon frère loin de moi mais si proche de mon cœur, La distance ne peut effacer l'amour ni le manque. Ta voix, ton rire, tout me manque. Je prie chaque jour pour ta sécurité et ton bonheur.

Reviens-nous vite, tu nous manques terriblement.

Mes petits trésors, Adam et Dhiaa, Vous êtes la joie et le cœur de la maison, et vos rires ravivent nos cœurs. Votre croissance nous remplit de fierté, et votre innocence apporte la paix dans nos âmes .

À mes chères sœurs, Nada, ma complice d'âme,

Tu es le soutien dans ma faiblesse, le sourire dans ma tristesse, et la sagesse à laquelle je m'accroche toujours. Ta présence est une bénédiction, et ta proximité est une source de paix intérieure. Chaque instant passé à tes côtés est un moment de tranquillité.

Khadija, la petite de mon cœur, Ta présence dans ce monde est une grande bénédiction. Tu es la petite qui remplit nos vies d'amour et d'innocence.

Raheel, l'épouse de mon frère chérie, Tu n'es pas seulement un membre de la famille, mais une âme douce qui a apporté chaleur et amour dans nos vies, et une sœur pour nous en esprit et en cœur. Ta présence a complété le cercle, et les jours sont devenus plus joyeux grâce à toi.

A ma chère et aimable amie Chourouk pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet. Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes amis

A notre encadrant monieur bouaaza Lya pour son aide et ses précieux conseils.

A tous mes enseignants. A toutes les personnes qui ont une place spéciale dans mon cœur.

Thaima

Dédicaces

Cinq années s'achèvent si vite et me voici en train de lever ma plume pour écrire cette dédicace à tous ceux qui sont passés devant mon parcours et grâce à eux j'ai grandi et j'ai mûrie et je suis devenue ce que je suis maintenant.

Au meilleur des pères, Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

A ma très chère mère, affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mes chers frères : TAREK et ADAM et ANWER, ceux qui ont partagés avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, je vous aime de tout mon cœur, que Dieu les garde.

Sans oublier ma princesse HADIL, ma source de bonheur . J'imagine mal ma vie sans toi ma chérie, J'implore ALLAH qu'il t'apporte le bonheur que tu mérites et t'aide à réaliser tous tes vœux et rêves.

À toute ma famille je vous aime.

À mes chères proches amies : KHawla ,Anfel ,Nada, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble. je vous aime énormément

Sans oublier "Amira et Amina et chaima » elle a partagé avec moi les meilleures années pendant mes études universitaire

À mon binômes : Chaima qui a donné tous les efforts pour terminer ce travail. Et pour leur sacrifice et leur persévérance afin d'obtenir un meilleur succès dans cette étude. Vraiment merci beaucoup

A mon encadrant Dr Bouazza, pour son guide tout le long de ce travail de fin d'études,

Enfin Merci mon Dieu pour le doux sentiment d'accomplissement et de réussite... Enfin mon rêve s'est réalisé après un long chemin d'études.

Thorouk

TABLE DES MATIERES		Page
Remerciements.....		i
Dédicaces.....		ii
Table des matières.....		iv
Liste des abréviations.....		vi
Liste des tableaux.....		vii
Liste des figures.....		viii
Résumé.....		ix
Introduction générale.....		xii
Première Partie : Revue Bibliographique		
Chapitre I . Le pancréas		
1.Définition		01
2.Anatomie		01
3. L’histophysiologie		02
3.1. Partie exocrine		02
3.2. Partie endocrine.....		03
3.2.1.L’insuline.....		03
3.2.1.1.Historique.....		03
3.2.1.2.Définition.....		04
3.2.1.3.Gène de l’insuline (INS).....		04
3.2.1.4. Sécrétions de l’insuline.....		05
3.2.1.5.Mécanisme d’action de l’insuline.....		05
3.2.1.6.Relation entre le diabète et la sécrétion d’insuline.....		06
3.2.1.7.L’altération de la sécrétion d’insuline dans le diabète.....		06
3.2.2.Glucagon.....		07
3.2.3.Somatostatine.....		07
Chapitre II . Le Diabète		
1.Historique de diabète.....		09
2.Épidémiologie		10
2.1.Incidence du diabète au niveau mondiale.....		10
2.2.Incidence du diabète en Algérie.....		10
3.Définition générale.....		10
4.Types de diabète.....		10
4.1.Diabète type 1.....		11
4.1.1.Les facteurs de risques.....		11
4.1.1.1.Les facteurs génétiques.....		11
4.1.1.2.Les facteurs environnementaux.....		11
4.1.1.3.Régime alimentaire.....		11
4.1.1.4.L’âge.....		12
4.1.1.5.Les Facteurs immunologiques.....		12
4.2.Diabète type 2.....		12
4.2.1.Les facteurs de risques.....		12
4.2.1.1.Les facteurs génétiques.....		12
4.2.1.2.Les facteurs environnementaux.....		12
•Activité physique.....		13
• Le stress.....		13
• Le tabagisme.....		13
• Obésité.....		13
4.2.1.3.Régime alimentaire.....		13

4.2.1.4.L'âge.....	13
4.3.Diabète type 3 (Diabète gestationnel).....	14
5.Les symptômes.....	14
6.Diagnostic.....	14
7.Traitement.....	15
7.1.Traitement du diabète de type 1.....	14
7.2.Traitement du diabète de type 2.....	15
8.Les complications du diabète.....	16
8.1.Complications aigue.....	16
•L'hypoglycémie.....	16
•L'hyperglycémie.....	17
8.2.Complications chroniques.....	17
•Néphropathie.....	17
•Neuropathie.....	17
•Rétinopathie.....	17
•Maladies cardiovasculaires.....	18
Chapitre III. Les gènes susceptibilités HLA et diabète	19
1.Susceptibilité génétique au diabète de type 1.....	20
1.1.Système HLA.....	20
•Historique.....	20
•Généralités sur le système HLA.....	20
1.2.Organisation génétique du système HLA.....	21
2.Immunogénétique du système HLA.....	22
2.1.Système HLA classe I.....	22
2.2.Système HLA classe II.....	22
2.3.Système HLA classe III.....	22
3.Caractéristiques des gènes du CMH.....	23
•Polymorphisme.....	23
•L'expression codominante	23
•Liaison étroite entre les différents gènes HLA	23
• Déséquilibre de liaison	24
4.Les molécules du CMH (HLA).....	25
4.1.Molécules HLA de classe I.....	25
4.2.Molécules HLA de classe II.....	25
4.3.Molécules HLA de classe III.....	25
5.Association HLA - DT1.....	26
6. Méthodes d'études du polymorphisme HLA	27
6.1.Le typage HLA.....	27
6.1.1.Typage sérologique.....	27
6.1.2. Typage génomique.....	28
6.1.3.PCR-SSO (polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide).....	28
6.1.4. PCR- Sequence Specific Primers (SSP).....	29
6.2. Les technologies NGS.....	30
Deuxième partie : Matériel et Méthodes	31
IV. Matériel et méthode.....	32
V. Résultats et discussion.....	43
VI.Conclusion.....	51

Références bibliographiques	52
Résumé	
Abstract	
المخلص	

Liste des abréviations

HLA: Human Leukocyte Antigen
DT1 : Diabète de Type 1
DT2 : Diabète de Type 2
PCR : Polymérase Chain Reaction (la réaction de polymérisation en chaîne)
SSP : Sequence Spécifique de Primer
CMH: complexe majeur d'histocompatibilité
HDL: high-density lipoprotein
LDL: low-density lipoprotein
TG: triglycéride
aa: Acide aminé
IGF2: insulin-like growth factor 2
TH : tyrosine hydroxylase
RE : le réticulum endoplasmique
ADA : American Diabetes Association
OMS : Organisation Mondiale de Santé
GLUT : Transporteur de glucose
IGF : Insulin-like growth factor
DID : Diabète insulino-dépendant
DIND : Diabète non insulino-dépendant
PTPN22 :protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22
IL2RA :interleukin 2 receptorsubunit alpha
INS :insulin
T8 : Thyroxine₈
FID : Fédération internationale du diabète
HbA1c : Hémoglobine glyquée
ADP : Adénosine di phosphate
ATP : Adénosine triphosphate
I/G : Insuline/ Glucagon
Th: Lymphocyte T helper
CD4 : Cluster de Différenciation 4.
CD8 : Cluster de Différenciation 8.
VLDL : Lipoprotéines à très faible densité
TNF : Tumor necrosis factor
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha.
LCT : La technique de Microlymphocytotoxicité
SSO : Sequence Specific Oligonucleotide
THR : Typage de Haute Résolution
ADN: Acide DésoxyriboNucléique
ARN : Acide RiboNucléique
AC : Anticorps
Ag : Antigène
SBT : Sequence Based Typing
NGS : Next Generation Sequencing

Liste des tableaux

Tableau 01 : Différent tube du prélèvement

Tableau 02 : Mode opératoire de dosage de glucose

Tableau 03 : Mode opératoire de dosage de triglycéride

Tableau 04 : Mode opératoire de dosage d'Urée

Tableau 05 : Mode opératoire de dosage de Créatinine

Tableau 06 : Mode opératoire de dosage d'Acide urique

Tableau 07 : Mode opératoire de dosage de Gamma gt

Tableau 08 : Mode opératoire de dosage de l'ASAT

Tableau 09 : Mode opératoire de dosage de l'ALAT

Tableau 10 et 11 : Répartition du taux de glycémie (g/L) en fonction du sexe

Tableau 12 et 13 : Répartition du taux de cholestérol (g/L) en fonction du sexe

Tableau 14 et 15 : Répartition du taux de triglycéride (g/L) en fonction du sexe

Tableau 16 et 17 : Répartition du taux de HDL (g/L) en fonction du sexe

Tableau 18 et 19 : Répartition du taux de LDL (g/L) en fonction du sexe

Liste des figures

Figure 01 : Position du pancréas.

Figure 02 : Les différentes parties anatomiques du pancréas

Figure 03 : Structure chimique de l'insuline

Figure 04 : la sécrétion d'insuline par la cellule β pancréatique

Figure 05 : diagnostique de diabète

Figure 06 : traitements de diabète

Figure 07 : Représentation schématique de l'organisation des gènes du CMH.

Figure 08 : Gènes HLA, classe I, II et III

Figure 09 : Molécules HLA de classe I et de classe II.

Figure 10 : Détection d'allèles HLA par technologie Luminex

Figure 11 : Typage HLA par la technique de PCR-SSP de haute résolution

Résumé

Le diabète sucré se caractérise par une élévation anormale du taux de sucre dans le sang. Il en existe plusieurs types, mais les deux plus fréquents sont le diabète de type 1, qui représente 10 % des cas, et le diabète de type 2, qui constitue plus de 90 % des cas de diabète.

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune multifactorielle caractérisée par une insulino-pénie majeure liée à la destruction ciblée et spécifique des cellules des îlots de Langerhans du Pancréas. Le processus immunologique responsable étant favorisé par une susceptibilité génétique, est déclenché par des facteurs environnementaux (infectieux, alimentaires...).

L'objectif de notre mémoire s'agit d'une recherche bibliographique sur la susceptibilité génétique des gènes du système HLA au diabète, en particulier au diabète de type 1.

Notre travail a consisté, dans un premier temps, à se familiariser avec les techniques d'analyse biochimiques utilisées dans le diagnostic du diabète (Glycémie) ainsi que d'autres types de bilans sanguins. Ensuite, nous avons mené une étude statistique sur un échantillon de données des analyses biochimique (n=364) des localités des villes de kenchela et de Kais, composée de patients des deux sexes, de différentes tranches d'âge.

Mots clés : Diabète, Glycémie, Gènes HLA

Introduction générale

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de l'insuline est caractérisé par une concentration élevée de glucose dans le plasma sanguin appelée « hyperglycémie » avec une glycémie à jeun > 126 mg/dL [7 mmol/L]. Il existe plusieurs types de diabète dont les principaux sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (37).

Comme causes du diabète on retrouve principalement le surpoids, l'obésité, la mauvaise alimentation, la sédentarité et la faible activité physique.

Le déficit de la fonction de la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas joue un rôle essentiel dans le développement du diabète sucré.

Le diabète s'associe au développement des complications cardiovasculaires majeurs (infarctus, artériopathie [pied diabétique]), neurologiques (neuropathie diabétique), ophtalmologiques (rétinopathie diabétique) et rénaux (insuffisance rénale).

Le diabète de type 1 survient sur un terrain génétique de susceptibilité avec une contribution, pour plus de 40 %, de la région du CMH de classe II (IDDM1), et les facteurs environnementaux (infectieux, alimentaires, stress ...) interviennent en tant que déclencheurs du processus auto-immun de destruction des cellules productrices de l'insuline (38).

A in l'instar de la situation mondiale, il ressort de notre recherche bibliographique que les gènes HLA de classe II (loci DR et DQ), à savoir les allèles HLA DR3, HLA DR4, HLA DQ2 et HLA DQ8(Q3), les plus incriminés dans le DT1, sont fortement exprimés dans la population d'enfants DT1. Les sous-types d'allèles identifiés chez les patients [HLA DRB1*03:01 pour le DR3, DRB1*04:05 pour le DR4 et HLA DQB1*03:02 pour le DQ8(Q3)] sont les mêmes allèles de susceptibilité incriminés en Europe et en Amérique (41).

Ce mémoire s'est proposé, d'explorer les travaux relatifs à la susceptibilité génétique au diabète surtout au diabète type 1. Néanmoins, nous n'avons pas trouvé une structure sanitaire qui puisse nous éclairer sur les méthodes de recherche pratiques afin d'identifier les haplotypes génétiques liés au diabète de type 1.

Résignés, nous avons abordé cette thématique, pour finaliser ce mémoire, à étudier un échantillon de données des analyses biochimiques de la localité des villes de Khenchela et Kais.

Première Partie

Chapitre I : Le pancréas

Chapitre I . Le pancréas

1. Définition :

Le pancréas (grec : πάγκρεας ; pan : tout ; kréas : chair) (1) est un organe glandulaire (2) ; aplati et allongé situé au niveau de la face postérieure de l'estomac dont la tête est insérée dans le cadre duodénal (3) . Il mesure en moyenne 15cm de long, 4cm de large et 2 cm d'épaisseur, tandis que le poids total est compris entre 65g et 75g (4).

Cet organe dont les fonctions sont essentielles au bon fonctionnement du corps humain. Il se compose de deux parties : la partie exocrine et la partie endocrine.

Comme la majorité des organes, le pancréas peut être atteint par différentes pathologies. La plus commune d'entre elles est le diabète qui se caractérise par un défaut dans la régulation de la glycémie (5).

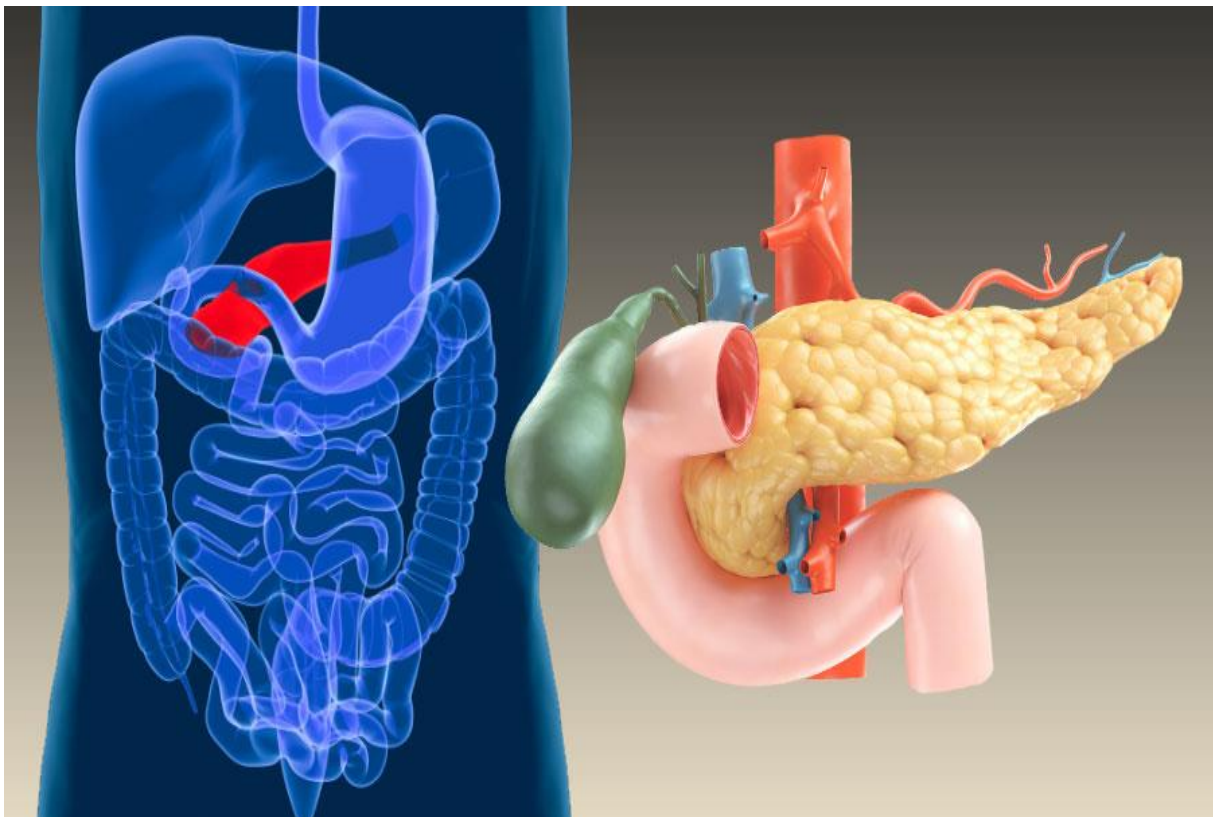


Figure 01 : Position du pancréas.

2. Anatomie :

Le pancréas s'étend transversalement, sous les côtes, entre le foie à droite et la rate à gauche. Il se compose de quatre parties : la tête, l'isthme ; le corps et la queue (6).

La tête : est la partie la plus volumineuse. Sa face externe est enchâssée dans le duodénum (première Portion de l'intestin qui fait suite à l'estomac). Elle se prolonge par un crochet appelé petit pancréas ou (7)processus uncinatus (8).

L'isthme : également appelé col, portion rétrécie et peu épaisse du pancréas, assure la jonction entre la tête et le corps. En arrière de l'isthme chemine la veine porte (7).

Le corps : est oblique vers le haut, la gauche et l'arrière de l'abdomen en avant du rein gauche et de la glande surrénale.

La queue : constitue l'extrémité gauche du pancréas. Elle est située à proximité immédiate de la rate et de ses vaisseaux (artère et veine splénique).

Toute la longueur du pancréas est traversée par le canal pancréatique principal dit canal de Wirsung qui collecte les sucs digestifs fabriqués par le pancréas pour les déverser dans le duodénum au travers d'un orifice commun avec l'abouchement de la voie biliaire avec laquelle il se réunit au niveau de l'ampoule de Vater avant d'atteindre le duodénum par un orifice appelé papille (9).

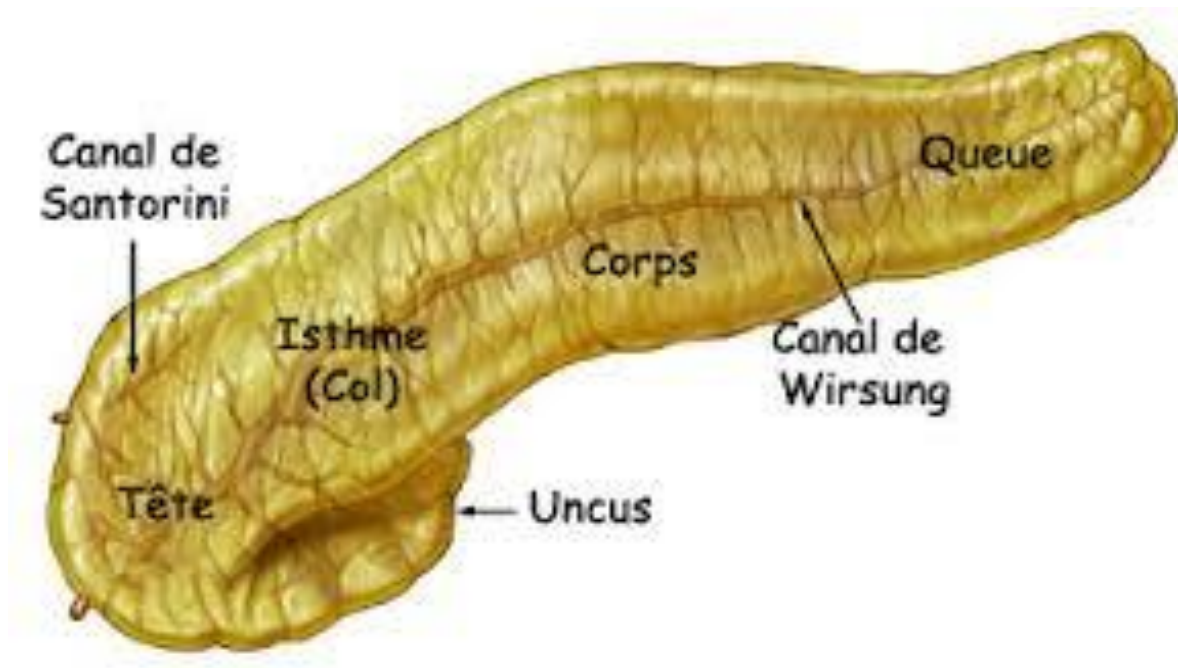


Figure 02 : Les différentes parties anatomiques du pancréas

3. L'histophysiologie :

La glande pancréatique est constituée de deux types de tissu, responsable de deux fonctions distinctes :

Une partie exocrine et une partie endocrine

3.1. Partie exocrine :

La composante exocrine du pancréas représente environ 98% du tissu pancréatique (10). Elle est constituée de glandes acineuses et les glandes canalaire.

Les cellules acineuses sont des cellules épithéliales organisées en acinus. Ces cellules sont spécialisées dans l'élaboration des enzymes digestives.

Les cellules canalaire ces dernières ont pour fonction de : collecter et faciliter le transport des enzymes au travers des différents canaux exocrines (11).

3.2. Partie endocrine :

La composante endocrine représente environ 2% du volume du pancréas, ce qui correspond à environ 1 à 2 millions d'îlots pancréatiques appelés îlots de Langerhans. Ils sont dispersés à travers la composante exocrine du pancréas et la majorité d'entre eux est située dans la région de la queue.

Il existe trois principaux types de cellules dans les îlots pancréatiques, ainsi qu'un quatrième type, moins connu : (10)

- les cellules alpha (sécrétion de glucagon)

- les cellules bêta (sécrétion de l'insuline, du nerve growth factor ou VGF impliqué dans la régulation de la balance énergétique, de l'oxérine (qui régule de façon autocrine la sécrétion d'insuline), de la leptine, de la ghréline et de l'obestatine (impliquées dans la régulation de l'appétit))

- les cellules delta (sécrétion de somatostatine)

- les cellules PP (sécrétion du popypeptide pancréatique qui inhibe module la sécrétion gastrique acide et inhibe la sécrétion exocrine, la contraction vésiculaire, la motilité gastro-intestinale) (12).

3.2.1 L'insuline :

3.2.1.1. Historique

Les travaux de Langerhans et Minkowski ont permis d'identifier au XIXème siècle un facteur issu du pancréas (plus tard appelé insuline) comme étant impliqué dans le diabète. La présence d'enzymes digestives dans le pancréas exocrine entourant les ilots est certainement à l'origine des échecs des premières tentatives de purification de l'insuline, datant du XIXème siècle.

C'est au début de l'année 1921, que Banting et Best, associés à Macleod, commencent à purifier l'insuline. Ainsi, ils montrent les effets hypoglycémiantes d'extraits de pancréas injectés à un chien (Banting et al., 1922). En 1922, avec l'aide du chimiste Collip, ils réussissent à préparer l'insuline et l'utilisent pour soigner un jeune patient diabétique. Le rôle central de l'insuline dans le contrôle du métabolisme de l'organisme a donc ainsi été mis en évidence. Banting et Macleod recevront le Prix Nobel en 1923 pour leur découverte. Cette découverte a conduit à la production industrielle de l'insuline à partir de pancréas de bœuf et de porc dans un premier temps. Il aura fallu attendre 1953 pour que Sanger décrive la séquence primaire de cette protéine. L'identification de la structure de la protéine permettra ensuite de produire une insuline recombinante à partir des années 80 (38).

3.2.1.2. Définition

Seule hormone hypoglycémisante, (13) l'insuline est une substance fabriquée par l'organisme au niveau d'une glande endocrine (14). Aussi est un polypeptide de 6 000 Daltons composé de 2 chaînes reliées entre elles par deux ponts disulfures:

- Chaîne A : 21 acides aminés
- Chaîne B : 30 acides aminés

La sécrétion d'insuline est assurée par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques (15).

Elle joue un rôle très important dans la régulation de l'homéostasie du glucose en stimulant les organes périphériques (foie, muscles striés et tissus adipeux) à capter le glucose depuis le compartiment sanguin et à le stocker dans ces organes sous forme de glycogène (foie et muscles) et de lipides (tissus adipeux) (16).

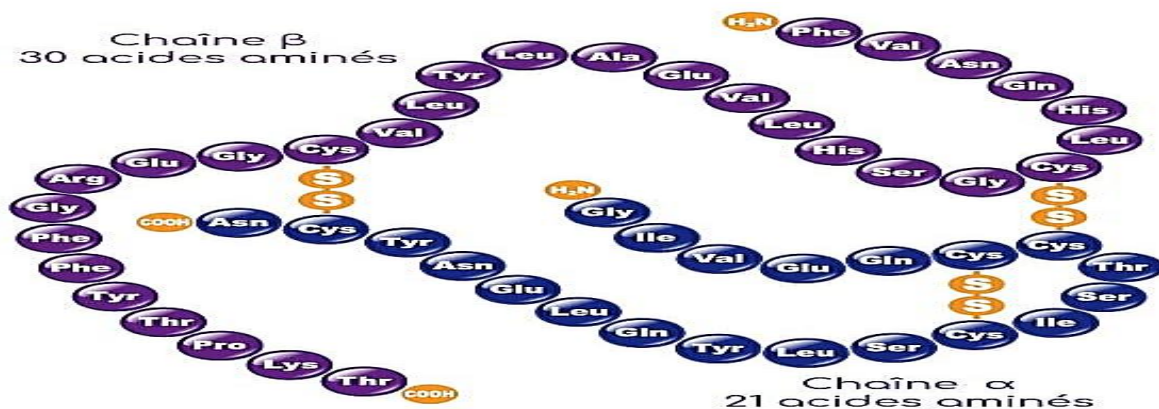


Figure 03 : Séquence de l'insuline

3.2.1.3 Gène de l'insuline (INS)

L'insuline est sécrétée par la cellule bêta de Langerhans. Le gène *INS* de l'insuline est localisé sur la bande 11p15,5 entre les gènes *IGF2* (insulin-like growth factor 2) et *TH* (Tyrosine Hydroxylase). Il est constitué de 3 exons et 2 introns.

L'exon 2 code pour la chaîne B de l'insuline, une partie du peptide C et le peptide signal qui permet l'adressage de la protéine dans le réticulum endoplasmique (RE) où elle subit des étapes de clivage et de modification de conformation. L'exon 3 code pour l'autre partie du peptide C et la chaîne A de l'insuline (39).

3.2.1.4. Sécrétions de l'insuline

La sécrétion d'insuline est un processus complexe qui se déroule principalement dans les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Lorsque la concentration de glucose dans le sang augmente, le glucose entre dans la cellule bêta via le transporteur GLUT2 (ou GLUT1 chez l'homme), où il est phosphorylé par la glucokinase pour être utilisé dans la glycolyse. Ce

métabolisme entraîne la production d'ATP au niveau des mitochondries via la glycolyse et le cycle de Krebs, augmentant le rapport ATP/ADP est un signal clé dans le processus de sécrétion. Cette augmentation entraîne la fermeture des canaux potassiques sensibles à l'ATP (KATP). Cette fermeture provoque une dépolarisation de la membrane plasmique, induisant l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et une entrée massive de Ca^{2+} dans la cellule bêta. L'augmentation de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} déclenche la fusion des vésicules contenant l'insuline avec la membrane plasmique. L'insuline est alors libérée dans la circulation sanguine.

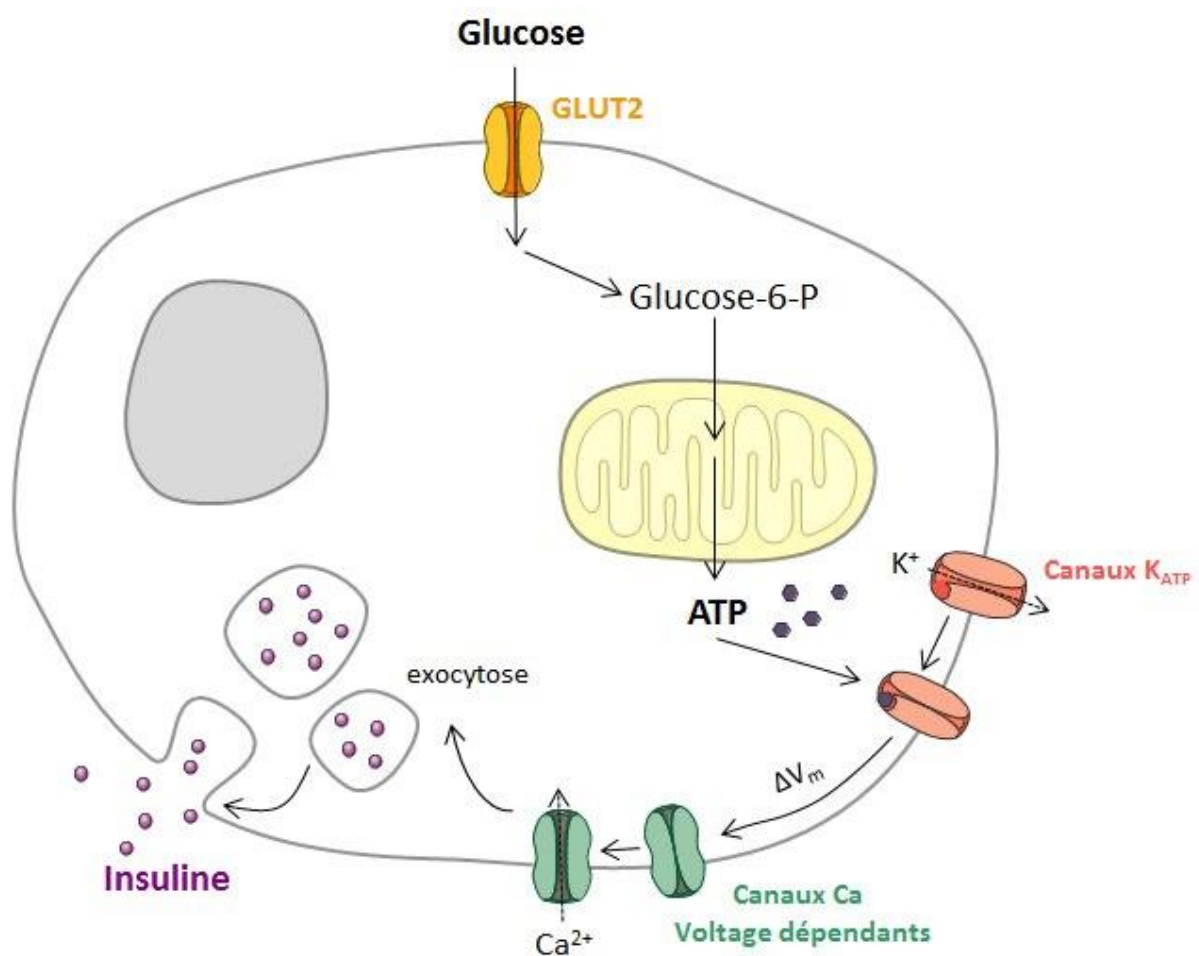


Figure 04 : La sécrétion d'insuline par la cellule β pancréatique

3.2.1.5. Mécanisme d'action de l'insuline

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, ce qui la rend vitale, puisqu'elle est essentielle au maintien d'un taux de sucre sanguin optimal : autour de 1g/L. Elle agit comme une clé permettant l'entrée du glucose sanguin (indispensable au fonctionnement énergétique cellulaire) dans toutes les cellules de l'organisme grâce des récepteurs spécifiques insérés dans la membrane cellulaire. (17)

En se fixant sur son récepteur, l'insuline active le domaine tyrosine kinase du récepteur à l'origine d'une cascade de réactions qui va notamment amener à la translocation des vésicules de stockage de GLUT-4. En effet, GLUT-4 est un transporteur de glucose qui, dans une cellule non stimulée ou quand la concentration en insuline est faible, est stocké dans des vésicules cytoplasmiques principalement au niveau des cellules hépatiques et musculaires.

L'insuline va induire le mouvement des vésicules et leur fusion au niveau de la membrane plasmique.

La concentration de ce transporteur insulino-dépendant dans la membrane va alors augmenter et le glucose pourra rentrer dans la cellule par diffusion passive (18).

3.2.1.6. Relation entre le diabète et la sécrétion d'insuline

Dans une physiologie normale, le taux de glucose dans le sang augmente après un repas et les cellules β pancréatiques répondent à cela en sécrétant de l'insuline. Cette insuline stimule l'utilisation et/ou le stockage du glucose par des organes périphériques tels que le foie, le tissu adipeux et le muscle. La glycémie qui avait augmenté légèrement, revient à un taux normal, le glucose est stocké sous forme de glycogène dans le foie et le muscle, ou sous forme de lipides dans le tissu adipeux ou utilisé par les organes. Cet équilibre de la balance entre la sécrétion de l'insuline et son action dans les tissus cibles est donc essentiel à l'homéostasie glucidique.

3.2.1.7. L'altération de la sécrétion d'insuline dans le diabète

Le diabète se caractérise par une anomalie dans l'assimilation, le stockage et l'utilisation du glucose par l'organisme, ainsi que par des perturbations dans la production d'insuline. Comme mentionné précédemment, cette pathologie résulte d'une défaillance de la machinerie de production d'insuline par les cellules β pancréatiques et/ou du stockage du glucose par les organes périphériques.

Dans le diabète de type 1, plus de 98 % des cellules β des îlots pancréatiques sont détruites par une réaction auto-immune, entraînant une quasi-abolition de la sécrétion d'insuline. La sécrétion résiduelle est insuffisante pour couvrir les besoins de l'organisme, d'où l'appellation de diabète insulino-dépendant.

Dans le diabète de type 2, l'altération de la sécrétion d'insuline est depuis longtemps reconnue comme une caractéristique essentielle de sa pathogenèse. Cette altération résulte d'une diminution de la masse des cellules β et d'un déclin de leur fonction. Chez les patients diabétiques, la première phase de la sécrétion d'insuline en réponse à l'administration intraveineuse de glucose est abolie. Cette phase est cruciale pour la transition de l'état de jeûne à l'état nourri, permettant de stopper la production de glucose par le foie, de supprimer la lipolyse et de préparer les tissus cibles à l'action de l'insuline.

Ce dysfonctionnement constitue l'un des premiers signes observés chez les patients diabétiques, mais aussi chez les sujets prédiabétiques présentant une intolérance au glucose et une altération de la glycémie à jeun. Ainsi, il pourrait servir de marqueur pour identifier les populations à risque. La seconde phase de la sécrétion d'insuline est également réduite, bien qu'elle reste partiellement fonctionnelle. Chez certains patients, cette phase peut être amplifiée pour compenser l'hyperglycémie consécutive à l'effondrement de la première phase. Cependant, son efficacité demeure limitée. Par ailleurs, cette seconde phase favorise le stockage et l'utilisation du glucose par les organes cibles. (30)

3.2.2 Glucagon

Le glucagon est la principale hormone hyperglycémisante, est libéré dans la circulation sanguine en réponse à la baisse de la glycémie ; elle agit en stimulant le foie pour produire du glucose.

3.2.3 Somatostatine

La somatostatine inhibe la sécrétion de plusieurs hormones, notamment l'hormone de croissance, l'insuline, le glucagon, la gastrine, le peptide intestinal vaso actif (VIP) et la thyroïdostimuline (TSH). La somatostatine ralentit également la sécrétion des sucs gastriques et intestinaux (34).

Chapitre II

Le Diabète

Chapitre II . Diabète

1.Historique de diabète

Le diabète occupe une place singulière dans l'histoire de la médecine. La première référence au diabète sucré est le papyrus Ebers, écrit environ 1550 ans av. J.-C. A cause de ses symptômes typiques, (urine abondante et sucrée, soif et faim excessives), il a pu être observé et décrit par les plus grands médecins dont Aristote, Galien, Avicenne et Paracelse. Le terme de diabète à proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 avant J-C) (5). Le nom de diabète mellitus remonte au 16ème ou 17ème siècle lorsque le Dr Thomas Willis remarque que l'urine était merveilleusement sucrée comme si elle était imprégnée de miel ou de sucre.

Durant le 18ème siècle, les médecins s'aperçurent que les patients présentant du diabète mellitus abaissaient leurs symptômes lorsqu'ils diminuaient leur consommation de sucre. Différentes diètes utilisées à cette époque permettaient de plus un amaigrissement. En 1879, le Français Emile Lancereaux distingue, le premier, le diabète maigre (appelé encore diabète juvénile, diabète insulino-dépendant ou DID et plus tard diabète de type 1) du diabète gras (ou diabète de la maturité, diabète non insulino-dépendant ou DNID puis diabète de type 2 selon la dénomination actuelle). À la fin de siècle, les chercheurs se sont aperçus que c'était le pancréas qui était responsable du contrôle du sucre. Ils notèrent qu'en enlevant le pancréas des chiens, ceux-ci devenaient diabétique.

Les chercheurs canadiens, Frédéric Grant Banting et Charles Herbert Best ont réussi à isoler le facteur responsable de la baisse du taux de sucre et à mettre au point une méthode de préparation des extraits pancréatiques à la fois sûre et efficace pour la production d'insulines. Cette préparation fut découverte en 1921. Cette découverte a révolutionné le traitement du diabète, ainsi que la prévention de ses complications puisque jusqu'alors le diabète de type 1 était mortel pour les personnes atteintes. En effet, le 11 janvier 1922, pour la première fois, de l'insuline fut injectée à Léonard Thompson. À ce moment, l'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour, des millions d'êtres humains sont traités à l'insuline pour contrôler le diabète. Ce fut une découverte très importante pour les diabétiques de type 1 qui purent survivre à l'apparition de leur 17 maladie.

Les mécanismes conduisant aux différentes formes de la maladie commencent à être précisés à partir de la deuxième moitié du 20ème siècle, avec notamment la mise au point en 1959 par Salomon Berson et Rosalyn Yalow, de la méthode de radio-immunologie et le dosage de l'insuline. La compréhension du diabète de type 1 et de ses mécanismes autoimmuns progresse avec la découverte en 1965 par Willy Gepts, de « l'insulite », c'est-à-dire de l'infiltration par des cellules immunitaires des îlots de Langerhans au début du diabète de type 1. C'est en 1974 que furent découverts les auto-anticorps dirigés contre la cellule β par Gian Franco Botazzo du groupe de Deborah Doniach. En 1976, Andrew Cudworth montre que la prédisposition génétique du diabète de type 1 est sous la dépendance, au moins en partie, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité.

Enfin, l'insuline est produite par génie génétique grâce aux progrès des technologies en (1978-1982). En parallèle les premières pompes à insuline sont commercialisées. Depuis, la recherche continue ses avancées technologiques dont l'objectif est toujours d'améliorer le quotidien du patient diabétique et de guérir la maladie (23).

2.Épidémiologie

2.1.Incidence du diabète au niveau mondiale

Selon la Fédération internationale du diabète (FID) le diabète est une pathologie pandémique qui menace la santé mondiale. Tous les indicateurs sont au rouge. Dans sa dernière livraison, l'Atlas de la FID mentionne que la prévalence de cette maladie chronique dans le monde est passée à 9,3%, soit 463 millions de diabétiques en 2018, parmi eux 90 % des personnes diabétiques sont de types 02.

- Europe, la prévalence du diabète est à une proportion de de 3 à 5% ; en France, durant l'année 2007, la prévalence était de 3.95%.
- En Asie, le chiffre est plus grand, l'Inde compte plus de 40.9millions de diabétiques, suivie de la Chine avec 39.8millions et le Japon avec 7millions.
- En Amérique du nord, la prévalence est de 8.4% dont les Etats-Unis présentent une prévalence supérieure à 5% et Canada 7.1% durant l'année 2004-2005 (18).

2.2.Incidence du diabète en Algérie

En Algérie, a prévalence nationale du diabète s'établit à 6,9%, selon les données du nouveau rapport 2017 de la Fédération internationale du diabète (FID). La marge d'incertitude statistique pour les personnes atteintes de diabète en Algérie s'établit entre 1,25 et 2,45 millions, correspondant à un taux de prévalence nationale compris entre 4,9 et 9,5% (19).

3.Définition générale

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux (20).

On dit qu'une personne est diabétique quand son taux de glucose dans le sang (ou glycémie), à jeun, est supérieure à 1,26g /l (21). Et chez une personne n'ayant pas de diabète, la glycémie normale est située entre 0,70 et 1,10 g/l (22).

4.Types de diabète

Il y a plusieurs formes de diabète, suivant la ou les causes qui entraînent ce déséquilibre de la glycémie. On peut distinguer plusieurs types de diabète, en prenant en considération la physiopathologie de la maladie et l'état du patient au moment de son déclenchement. (23)

Le groupe d'étude OMS a proposé une classification des diabètes en se basant sur celle établie par la NDDG (National Diabètes Data Group) et distingue des groupes principaux :

- Le diabète de type 1
- Le diabète de type 2
- Le diabète de type 3 (gestationnel) (24).

4.1. Diabète type 1

Le DT 1 représente 5 à 10 % des cas de diabète (25), est une maladie auto-immune qui touche principalement les enfants et les jeunes adultes (26), caractérisé par une carence absolue en insuline due à une destruction des cellules β des îlots de Langerhans par un processus autoimmun (25). Cette destruction est progressive et les premiers signes cliniques apparaissent lorsque 80 à 90 % des cellules β ont été détruites (27). Il est classé en deux types auto-immun et idiopathique (26).

4.1.1. Les facteurs de risques

4.1.1.1 Les facteurs génétiques

Plusieurs études ont montré que l'héritabilité du diabète de type 1 est estimée à environ 50%. En effet, les personnes ayant des parents atteints de diabète de type 1 ont un risque plus élevé de développer la maladie que celles n'ayant pas d'antécédents familiaux, avec un risque chez un enfant dont un parent est atteint de la maladie est d'environ 6% par rapport à un enfant dont les parents ne sont pas atteints et qui présente un risque <1% de développer la pathologie.

Dans la littérature, plusieurs gènes ont été associés au risque du diabète de type 1, dont les gènes HLA, les gènes impliqués dans la régulation de l'auto-immunité et de l'inflammation, tels que le gène PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22), et le gène IL2RA (interleukin2receptorsubunit alpha), ainsi que des gènes intervenant dans la régulation du métabolisme du glucose, tels que le gène INS (insulin). (les gènes de susceptibilité HLA seront développés dans le prochain chapitre) (26).

4.1.1.2 Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune.

Le rôle de l'infection virale dans certaines formes du diabète de type 1 a été prouvé par des études dans lesquelles des particules ou auto-immunes des cellules β , ont été isolées du Pancréas.

Plusieurs virus ont été impliqués, dont le virus de la rubéole, le virus d'Epstein Barr et le cytomégalovirus.

Le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologiques (20).

Il y a aussi la nature de l'alimentation pendant la petite enfance (l'allaitement maternel semble réduire le risque de diabète chez l'enfant) (28).

4.1.1.3 Régime alimentaire

Le régime alimentaire peut également être un facteur déclenchant (29). Les études ont montré que le lait de vache contient une albumine bovine qui, peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître d'anticorps capables d'attaquer les cellules bêta du pancréas

(30). Par ailleurs, divers nitrosamines, et le café ont été proposés comme facteurs potentiellement diabétogènes (26). Plus que la consommation d'une forte concentration de nitrates de l'eau potable et à une faible consommation en vitamine D ou le manque d'exposition au soleil sont associée à un risque accru de diabète de type 1(29).

4.1.1.4. L'âge

Le diabète de type 1 peut survenir à tout âge, mais il est le plus souvent diagnostiqué chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (26).

4.1.1.5 Les Facteurs immunologiques

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune lente médiée par les lymphocytes de type Th1 (Cellule T helper type 1). Plusieurs études, ont prouvé que la destruction des cellules β par le système immunitaire, par des auto-anticorps dirigés contre le pancréas ainsi qu'un certain nombre d'autres anticorps non spécifiques des cellules β , se fait sur plusieurs années. Ces auto-anticorps n'ont pas de rôle pathogène majeur, mais sont des marqueurs du processus autoimmun pathologique. Les anticorps anti Zn T-8 : Anticorps retrouvé dans 60 à 80 % des cas de diabète de type 1 dirigé contre le Zn T-8 ou Slc30A8, un transporteur qui contrôle les mouvements du zinc ce qui joue sur la stabilisation de la molécule d'insuline (30). Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont des maladies thyroïdiennes, la maladie cœliaque, et certaines formes d'anémies.

4.2. Diabète type 2

Le DT2 est la forme de diabète la plus répandue dans le monde près de 90 % des diabètes ; est une maladie très hétérogène, Il est causé par une déficience relative de production d'insuline ou par une mauvaise utilisation de cette hormone par l'organisme relié à un phénomène d'insulinorésistance.

4.2.1. Les facteurs de risques

4.2.1.1. Les facteurs génétiques

Comme dans le cas du type 1, l'héritabilité du diabète de type 2 est indéniable et très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont la concordance entre jumeaux monozygotes est de 50 % à 80% et le LS (rapport de la prévalence d'une affection dans la fratrie comportant un sujet affecté sur sa prévalence dans la population générale, il est probable que les gènes de susceptibilité soient très nombreux, très répandus et de faible pénétrance, ce qui les rend difficile à identifier. Ainsi de nombreux gènes ont été analysés notamment ceux impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline ou de son action mais les variations interindividuelles et inter-ethniques limitent les conclusions.

4.2.1.2. Les facteurs environnementaux

A côté de ces facteurs constitutionnels sur lesquels il est évidemment impossible d'intervenir, il existe des facteurs de risque liés à l'environnement et au comportement, bien mis en évidence par les études de migrants et qui pourraient se prêter à des interventions permettant de réaliser une prévention du diabète de type 2

a. Activité physique

Les modes de vie se caractérisent par une sédentarité et un manque d'exercice physique croissant. L'activité physique protège de la survenue du diabète de type 2. Elle améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur (30).

b. Le stress

Le stress psychologique libère des « hormones de stress » ; glucagon catécholamines, hormone de croissance et cortisol qui ont pour effet d'augmenter la glycémie. Il s'agit en général d'un diabète qui commence avec des glycémies certes élevées, mais n'entraînant ni présence des symptômes, ni la découverte de sa présence.

c. Le tabagisme

Les personnes atteintes de diabète, notamment de type 2, sont également exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. La combinaison du diabète et du tabagisme accentue le risque de maladies cardiovasculaires et aggrave les complications du diabète telles que la néphropathie ou la rétinopathie (33).

d. Obésité :

L'obésité est définie comme « Une accumulation anormale ou excessive de graisse dans les tissus adipeux, pouvant engendrer des problèmes de santé » d'obésité abdominale, entraînant une hyperinsulinémie, une insulino-résistance, des anomalies de la tolérance au glucose pouvant aller jusqu'au diabète de type 2 (DT2), une augmentation des VLDL triglycérides et une baisse du HDL-cholestérol (31).

4.2.1.3. Régime alimentaire

Une alimentation riche en graisses est un facteur de risque connu et reconnu de diabète. Les niveaux d'acides gras libres peuvent augmenter la quantité d'oxygène actif, générer un stress oxydatif dans l'organisme et activer des voies sensibles au stress. Il a été considéré comme facteur de risque de résistance à l'insuline.

La constitution qualitative des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DT2 chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de l'obésité. La controverse persiste toujours concernant le rôle de la consommation du sucre pur dans l'induction du DT2 par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie. Selon l'enquête TAHINA, « les Algériens mangent mal », la consommation alimentaire quotidienne ne respecte pas les recommandations internationales de santé. Elle est jugée faible en fruits et légumes. En revanche, la consommation des produits gras et sucrés est en deçà des normes. L'alimentation riche en acides gras et sucre et pauvre en fibres, double le risque de diabète.

4.2.1.4. L'âge

Quelques soit la population étudiée (33) le risque de développer un diabète de type II augmente avec l'âge, actuellement, la tranche d'âge la plus touchée par ce type de diabète est celle de 40 à 59 ans (34). Le vieillissement constitue en effet un important facteur de risque de

diabète de type 2 du fait à la fois d'une augmentation de la résistance à l'insuline et d'une réduction de la sécrétion d'insuline (33).

4.3. Diabète type 3 (Diabète gestationnel)

Le diabète gestationnel se manifeste pendant les premiers mois de la gestation par une hyperglycémie qui est due à un trouble de la tolérance au glucose, et il touche 2 à 4 % des femmes enceintes. En générale, la glycémie revient à la normale après l'accouchement, mais sans traitement, il représente une menace tant pour la mère que pour l'enfant de développer un diabète de type 2 au cours de leur vie, mais aussi, il est associé à d'autres phénomènes tels que la morbidité maternelle et la mortalité néonatale (30).

5. Les symptômes

Comme la maladie se développe de manière lente et asymptomatique, les symptômes arrivent très tardivement. Voici les principaux :

- La polyurie (augmentation de la diurèse jusqu'à plusieurs litres par jour) est la conséquence directe de la fuite de glucose dans les urines (34).

- La polydipsie (besoin excessif de boire) témoigne d'une fuite hydrique. Une perte de poids corporel supérieure ou égale à 10 % est retrouvée chez 43 % des enfants (26).

- Polyphagie (Augmentation de la sensation d'avoir faim) : les tissus ne reçoivent plus de sucre et perdent de l'énergie, cela déclenche une sensation de faim intense, et chronique.

- Fatigue : les cellules ne reçoivent plus l'énergie nécessaire et donc se fatiguent plus vite.

- Vision trouble.

- Difficulté à cicatriser / infections récurrentes.

- Zone de peau foncée (Acanthosis nigricans) : certaines personnes présentent des taches foncées et veloutées dans les replis de la peau (le plus souvent au niveau des aisselles et du cou).

- Des infections bactériennes ou à champignon plus fréquentes (infections urinaires, vaginites, etc.) (31).

6. Diagnostic

Le diagnostic de diabète se repose essentiellement sur la mesure de la glycémie sanguine à jeun et sur l'hyperglycémie provoquée. Les critères de diagnostics du diabète ont changé avec le temps, les études montrent une relation étroite entre l'apparition des complications et le taux de glycémie.

Les critères de diagnostic de diabète établis par l'OMS depuis 1998 sont :

- Présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement)
- Une glycémie au hasard $\geq 11,1$ mmol/l (2,00g/l).
- La glycémie à jeun (aucun apport calorique de puis au moins 8h) est $\geq 7,0$ mmol/l (1,26g/l)

- La glycémie $\geq 11,1$ mmol/l (2,00 g/l) deux heures après l'ingestion de glucose (75 g) au cours d'une HGPO.
- Une HbA1c $\geq 6,5\%$ par une méthode validée.
- L'anomalie de régulation du glucose regroupe l'hyperglycémie modérée à jeun (IFG) Et l'intolérance au glucose(IG) (34).



Figure 05 : Diagnostique de diabète

7.Traitement

7.1.Traitement du diabète de type 1

Le Diabète Type 1 étant une maladie principalement due à un manque d'insuline, l'utilisation d'insuline par injections quotidiennes, ou par pompe à insuline est nécessaire (34).

7.2.Traitement du diabète de type 2

Le traitement repose prioritairement sur des aliments équilibrée et pratique d'une activité physique régulière .si ces deux éléments sont insuffisants, il faudra ajouter un traitement par anti-diabétique oral. Le traitement à l'insuline peut s'avérer nécessaire, si les glycémies restent néanmoins élevées (35).



Figure 06: traitements de diabète

8.Les complications du diabète

Les complications du diabète sucré, d'apparition généralement lente et évoluant selon un mode chronique, sont communes au diabète de type 1 et au diabète de type 2. Elles résultent majoritairement des dommages provoqués par les hyperglycémies répétées et/ou la carence en insuline. La plupart des complications du diabète surviennent après 10 à 20 ans d'évolution de la maladie diabétique (11).

La liste des complications des diabètes sucrés est malheureusement longue, mais les principales sont les suivantes (31).

8.1.Complications aiguës

Les complications liées au diabète ont une origine commune: l'excédent de glucose dans le Sang. Après un certain temps, une trop grande quantité de glucose dans le sang a des effets néfastes sur les reins (néphropathie), les yeux (rétinopathie), le système neurologique (neuropathie), le cœur (infarctus) et les vaisseaux sanguins (hypertension, artériosclérose, etc.) (26).

a.L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication fréquente. Les causes d'hypoglycémies sont multiples. Dans le diabète de type 1, il s'agit d'une inadéquation entre le régime alimentaire, l'activité physique et la dose d'insuline. Dans le diabète de type 2, il peut s'agir d'interactions médicamenteuses avec un sulfamide hypoglycémiant (sulfamide antibactérien, anti-vitamine K, aspirine, certains AINS) ou de tares viscérales surajoutées (insuffisance rénale).

On définit l'hypoglycémie par une glycémie inférieure ou égale à 0.70 g/l (3.3 mmol/l). Les signes présentés relèvent de manifestations végétatives (sueurs, flush, tremblement, sensation de faim...) ou d'une neurogluopénie (céphalées, diplopie, troubles du comportement, convulsions, coma...).

L'hypoglycémie peut être aussi favorisée par la consommation d'alcool, en bloquant la néoglucogenèse hépatique. Une activité physique non prévue ou exceptionnellement intense peut aussi être la cause d'une hypoglycémie (37).

b.L'hyperglycémie

C'est une complication qui se manifeste chez les diabétiques (type 1 et 2) utilisant l'insuline ou traités par des antidiabétique sulfosylurée. L'hyperglycémie est caractérisée par une augmentation importante du glucose dans le sang et se traduit par un dessèchement de la bouche, une soif extrême, un besoin fréquent d'uriner, une somnolence accrue, des nausées et vomissement, associés à une perte de poids.

Ces symptômes ont des origines métaboliques. En effet la destruction des cellules β dans le diabète de type 1 et 2 diminue et inhibe d'insuline et il en résulte une non pénétration du glucose dans les cellules et par conséquent une hyperglycémie.

Malgré la présence du glucose, les cellules doivent donc trouver un autre substrat biologique pour produire de l'énergie. Elles vont alors utiliser les acides gras et les acides aminés, ces derniers vont subir des réactions de désamination et de transamination pour pouvoir entrer dans le cycle de Krebs (36).

8.2. Complications chroniques

a.Néphropathie

La néphropathie touche spécifiquement les diabétiques de type 1 : 50% des malades sont atteints. La paroi des capillaires des glomérules s'altère et la membrane de filtration devient plus fragile. Le premier signe (stade) de la néphropathie est l'augmentation de la microalbuminurie au-dessus des valeurs normales (à 2 reprises).

En plusieurs années, les glomérules risquent de se détruire. Les reins n'arrivent plus à assurer leur fonction : c'est l'insuffisance rénale. Souvent, la néphropathie est associée à une augmentation de la pression artérielle : c'est l'hypertension artérielle.

b.Neuropathie

La neuropathie périphérique diabétique (NPD) est une complication fréquente dont on estime qu'elle affecte 30 % à 50 % des personnes atteintes de diabète. Le principal facteur de risque de NPD est l'hyperglycémie. D'autres facteurs de risque indépendants comprennent l'âge, la durée de la maladie, le tabagisme, l'hypertension, des triglycérides élevés, un IMC plus élevé, la consommation d'alcool et une taille plus élevée .

c.Rétinopathie

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro-

anévrismes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes rétiniens, et œdème maculaire. Elle est responsable, à terme de cécité.

d.Maladies cardiovasculaires

Le diabète contribue à l'émergence des maladies cardiovasculaires. En effet, le diabète favorise le développement de l'athérosclérose au niveau des grosses artères et augmente ainsi le risque d'obstruction de vaisseaux sanguins près du cœur (infarctus), au Cerveau (ACV) ou aux pieds (gangrène). L'âge, l'hérédité, l'hypertension, l'embonpoint et le tabagisme influencent aussi leur apparition. Les diabétiques de type 2 ont souvent un profil qui les rend au départ plus à risque de ce genre de maladie. Les maladies cardiovasculaires sont deux à quatre fois plus fréquentes chez les diabétiques que chez les autres (26).

Chapitre III

Gènes HLA et diabète

Chapitre III. Gènes HLA et diabète

La susceptibilité au diabète fait référence à la prédisposition génétique et environnementale d'un individu à développer le diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2. Cette susceptibilité résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques (variations spécifiques dans certains gènes) et des facteurs environnementaux (comme l'alimentation, l'activité physique et le mode de vie).

1.Susceptibilité génétique au diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie polygénique et multifactorielle, résultant d'une prédisposition génétique et déclenchée par des facteurs environnementaux. Grâce aux avancées en biologie moléculaire, plusieurs gènes candidats ont été identifiés, ainsi qu'une vingtaine de loci associés au DT1. Ces loci, appelés IDDM, sont numérotés et classés selon leur contribution à la maladie, avec IDDM1 représentant 42 % du risque génétique et IDDM2 environ 10 %.

L'étude de la susceptibilité génétique au DT1 est essentielle à la fois pour affiner sa classification nosologique et pour estimer le risque relatif de développer la maladie, que ce soit au sein d'une famille touchée ou dans la population générale. Le DT1 étant une maladie auto-immune, les gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), impliqués dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T, jouent un rôle central. Parmi eux, le locus IDDM1 est considéré comme le principal gène candidat (38).

1.1.Système HLA

a.Historique

Les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) ont été démontrées pour la première fois chez la souris et nommées antigènes H-2. Chez l'homme, ils ont été nommés Antigènes HLA (antigènes des leucocytes humains) car ils ont été mis en évidence pour la première fois sur les leucocytes depuis la fin des années 1950 par Jean Dausset et le premier antigène a été désigné MAC.

La compréhension de ce système fut le fruit de travaux collaboratifs internationaux (Workshops HLA) depuis 1964 et la publication d'une nouvelle technique sérologique, la lymphocytotoxicité complément dépendante par Terasaki et McClelland qui était la base d'étude du polymorphisme de ce système, avant l'avènement de la technique de PCR en 1980 qui a révolutionné la biologie moléculaire.

En 1968, le Comité de nomenclature HLA a été établi sous la direction de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'IMGT/HLA est une base incluant la nomenclature et les séquences de tous les allèles HLA connus. Elle a été publiée en 1998 et est mise à jour régulièrement. La première séquence complète et la carte génique du CMH de l'homme a été publiée en 1999 (39).

b.Généralités sur le système HLA

La principale région génomique impliquée dans la prédisposition familiale au diabète de type 1 (DT1) est le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui code pour les glycoprotéines HLA de classes I et II. Selon Philips et Radermecker (2020), le CMH contribue à environ 40 à 50 % de la prédisposition génétique au DT1.

Une part significative de l'étiologie du diabète de type 1 est d'origine génétique, en particulier en lien avec des gènes situés dans la région HLA de classe II. En dehors de cette région, plus de 40 autres régions du génome humain sont associées à une susceptibilité accrue au DT1. Toutefois, la contribution des régions non HLA reste relativement faible en termes de stratification du risque. Par ailleurs, avoir un membre de la famille atteint de DT1 constitue un facteur de prédisposition génétique important. Le taux de concordance observé chez les jumeaux homozygotes, estimé à environ 50 %, illustre clairement l'impact majeur de la génétique dans cette maladie.

1.2. Organisation génétique du système HLA

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) regroupe un ensemble de gènes codant pour des glycoprotéines transmembranaires de classes I et II, dont la fonction principale est la présentation des peptides aux lymphocytes T CD8+ et CD4+. Chez l'humain, les gènes du CMH de classe II sont localisés sur le bras court du chromosome 6 (Bouillon et al., 2003) et s'étendent sur une région de trois à quatre mégabases. Ce complexe est divisé en trois régions :

- Région de classe I (télomérique) : Elle comprend les loci HLA-A, HLA-B et HLA-CW. Les gènes HLA de classe I sont constitués de huit exons séparés par des introns et codent pour les molécules HLA de classe I. Ces dernières sont présentes sur toutes les cellules nucléées ainsi que sur les plaquettes.
- Région de classe II (centromérique) : Elle englobe les loci HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP. Ces gènes comportent cinq à six exons séparés par des régions introniques et codent pour les molécules HLA de classe II. Contrairement aux molécules de classe I, celles de classe II ont une expression plus restreinte, limitée aux lymphocytes T activés, aux lymphocytes B, aux monocytes, aux macrophages et aux cellules dendritiques.
- Région de classe III : Elle comprend des gènes codant notamment pour la 21-hydroxylase et certaines protéines du complément.

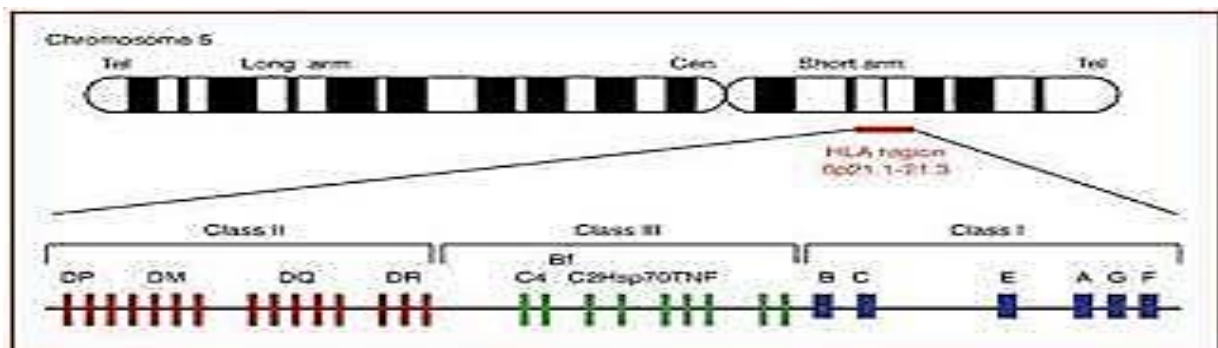


Figure 07 : Représentation schématique de l'organisation des gènes du CMH.

2.Immunogénétique du système HLA

Le CMH (Complexe Major d’Histocompatibilité) est un complexe génique d’environ 3,5 mégabases situé sur le bras court du 6e chromosome (6p21) comprenant de son extrémité télomérique vers le centromère, des gènes codant pour les molécules de classe I ou apparentées, des gènes codant pour les molécules de classe III sans lien direct avec le CMH et gènes codant pour des molécules de classe II (HLA-DR, DQ, DP). Ce complexe étant en fort déséquilibre de liaison avec de nombreux gènes extérieurs au CMH, il est impliqué dans l’inflammation ou les réactions immunes, expliquant sans doute en partie les fortes associations observées entre le CMH et les maladies à composante auto-immune.

2.1. Système HLA classe I

La région du CMH de classe I contient les locus A, B et C qui codent pour les principales molécules HLA de classe I (HLA-A, HLA-B et HLA-C), dites classiques, par opposition aux molécules HLA non classiques : HLA-E, HLA-F et HLA-G codées par les gènes E, F, et G. Dans cette région, sont localisés les gènes MIC-A et MIC-B qui codent pour les molécules apparentées aux molécules HLA classiques. Les molécules MIC-A/B ne sont pas impliquées dans la fonction de présentation des peptides immunogènes aux LTCD8+. Elles sont exprimées par les cellules en situation de stress (40).

2.2.Système HLA classe II

Les gènes HLA classe II sont situés en position centromérique du chromosome 6. Ils comprennent principalement trois familles de gènes : DR,DP, DQ.

La région de classe II contient 23 à 25 gènes ou pseudo-gènes. Les gènes DRA, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1 sont fonctionnels et produisent des molécules de classe II.

Les autres gènes de classe II sont soit des pseudogènes (DRB2, DPA2, DPB2, DQB3) soit des gènes sans défaut apparent mais non transcrits (DQA2, DQB2). Il existe aussi des gènes de classe II dites « non classiques ». Ces gènes, appelées HLA-DM et HLA-DO, comportent des signaux de ciblage vers la voie endocytaire. Ces molécules non classiques ne fixent pas de peptides mais jouent plutôt un rôle dans le chargement des antigènes sur les molécules classiques afin de donner naissance à des complexes stables.

2.3.Système HLA classe III

Outre les gènes de classe I et II, le CMH compte de nombreux gènes codant des produits aussi divers que les « facteurs de nécrose des tumeurs » TNF α et TNF β , les composants du complément C4, C2 et Bf, les transporteurs de peptides TAP1 et TAP2, des protéines de choc thermique HSP70, une vany1-tRNA synthétase, des cytochromes P450. Malgré leur grande diversité, ces gènes sont pour la plupart impliqués dans des phénomènes immunitaires.

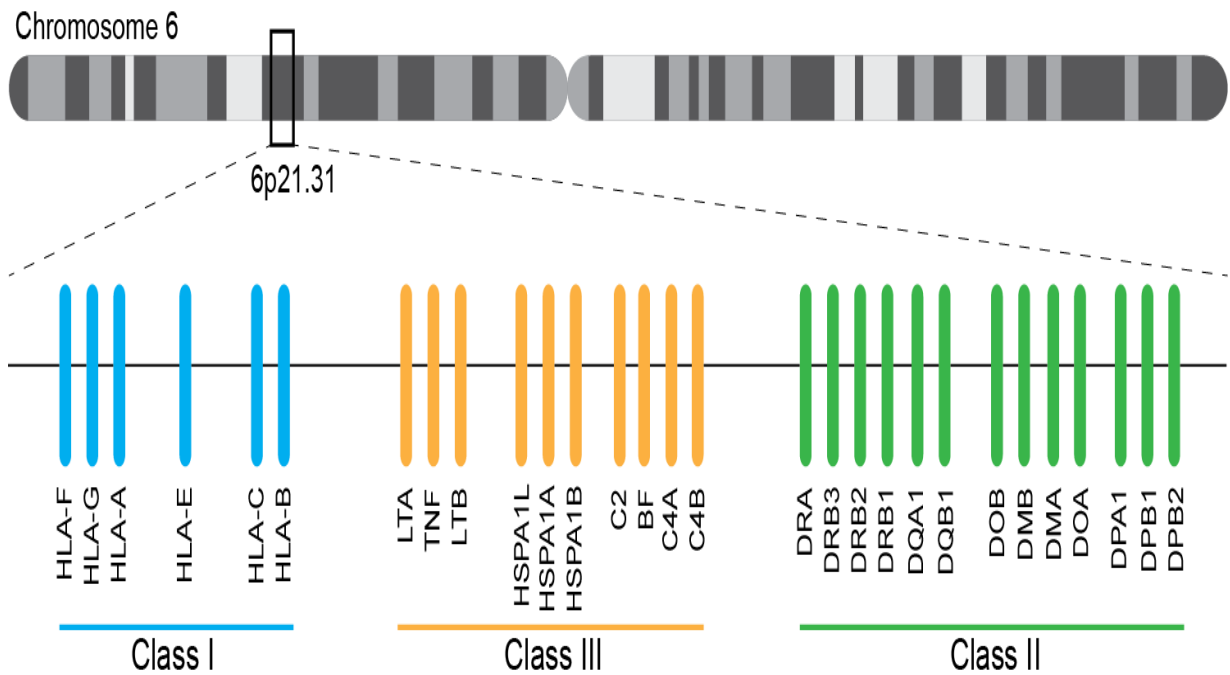


Figure 08 : Gènes HLA, classe I, II et III

3.Caractéristiques des gènes du CMH

Les gènes du CMH présentent quatre caractéristiques principales : polymorphisme extrême, expression codominante, liaison étroite et déséquilibre de liaison.

a.Polymorphisme

Correspond à l'existence d'un très grand nombre de formes alléliques à chaque locus. C'est à-dire, l'existence de molécules HLA-A, B, C, DR, DQ, et DP différentes d'une personne à une autre. Ce polymorphisme résulte de différences nucléotidiques pouvant aller d'un seul nucléotide à une centaine, qui se traduisent par des différences en acides aminés sur la molécule.

La présence de ce grand nombre d'allèle rend difficile de trouver deux personnes portant les mêmes molécules HLA en dehors de la fratrie. Ces différences sont également à l'origine de phénomène d'allo-immunisation et de production d'anticorps anti-HLA.

b.L'expression codominante

Chaque allèle sur chaque chromatide est exprimé et son produit protéique est détecté à la surface des cellules. Les chromatides sont des chromosomes homologues dont l'un est paternel et l'autre est maternel. Les gènes portés par une chromatide constituent l'haplotype, et les deux haplotypes constituent le génotype. Les produits des gènes exprimés constituent le phénotype (41).

c.Liaison étroite entre les différents gènes HLA

La liaison étroite entre les différents gènes HLA est une transmission en Haplotypes (une chromatide héritée de chaque parent contient l'ensemble des gènes, si il n'y a pas beaucoup

de crossing over les allèles portés par le père et par la mère sont transmis en bloc à l'enfant, mais en réalité il y a des crossing over et souvent des doubles crossing over...). La signification du polymorphisme est que l'on a un grand nombre de formes alléliques pour chaque locus. La polygénie c'est la présence de plusieurs gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires. Si l'on additionne polygénie et polymorphisme cela produit la diversité des molécules du CMH au niveau individuel et de la population générale (beaucoup de molécules HLA à la surface des cellules).

d. Déséquilibre de liaison

Les recombinaisons génétiques réduisent à chaque génération la valeur du déséquilibre de liaison, mais si les gènes sont étroitement liés, l'évolution vers l'équilibre est très lente. De nombreux mécanismes peuvent être à l'origine du déséquilibre de liaison, les plus importants étant les mélanges de populations, la dérive génétique et l'effet fondateur, la sélection naturelle (42).

4. Les molécules du CMH (HLA)

4.1. Molécules HLA de classe I

Les molécules du MHC de classe I sont présentes en tant que glycoprotéines transmembranaires à la surface de toutes les cellules nucléées. Les molécules intactes de classe I consistent en une chaîne lourde alpha liée à une molécule de bêta-2-microglobuline. La chaîne lourde se compose de 2 domaines sur lesquels se fixent les peptides, un domaine de type immunoglobuline (Ig) et une région transmembranaire avec une terminaison cytoplasmique. La chaîne lourde des molécules de classe I est codée par des gènes des loci HLA-A, HLA-B ou HLA-C. Les lymphocytes T qui expriment les molécules CD8 réagissent avec les molécules du MHC de classe I. Ces lymphocytes T ont souvent une fonction cytotoxique, les obligeant à être capables de reconnaître n'importe quelle cellule infectée. Comme chaque cellule nucléée exprime les molécules du MHC de classe I, toutes les cellules infectées peuvent être des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T CD8 (les CD8 se lient à la partie non polymorphique de la chaîne lourde de classe I). Certains gènes de classe I du MHC non classiques (non liant au CD8) codent les molécules du MHC, telles que HLA-G (qui peuvent jouer un rôle dans la protection du fœtus à partir de la réponse immunitaire maternelle) et HLA-E (qui présente des peptides à certains récepteurs des cellules NK [natural killer]).

4.2. Molécules HLA de classe II

Les molécules de classe II du MHC sont généralement présentes sur les cellules présentatrices de l'antigène (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans), l'épithélium thymique et les lymphocytes T activés (mais pas sur les lymphocytes quiescents); la plupart des cellules nucléées peuvent être amenées à exprimer les molécules du MHC de classe II par l'interféron (IFN)-gamma. Les molécules de classe II du MHC se composent de 2 chaînes polypeptidiques (alpha [α] et bêta [β]); chaque chaîne a un domaine sur lequel se lient les peptides, un domaine de type Ig et une région transmembranaire avec une terminaison cytoplasmique. Les deux chaînes polypeptidiques sont codées par des gènes situés dans la région HLA-DP, -DQ ou -DR du chromosome 6. Les lymphocytes T stimulés par les molécules de classe II expriment des molécules CD4 et sont souvent des lymphocytes helper.

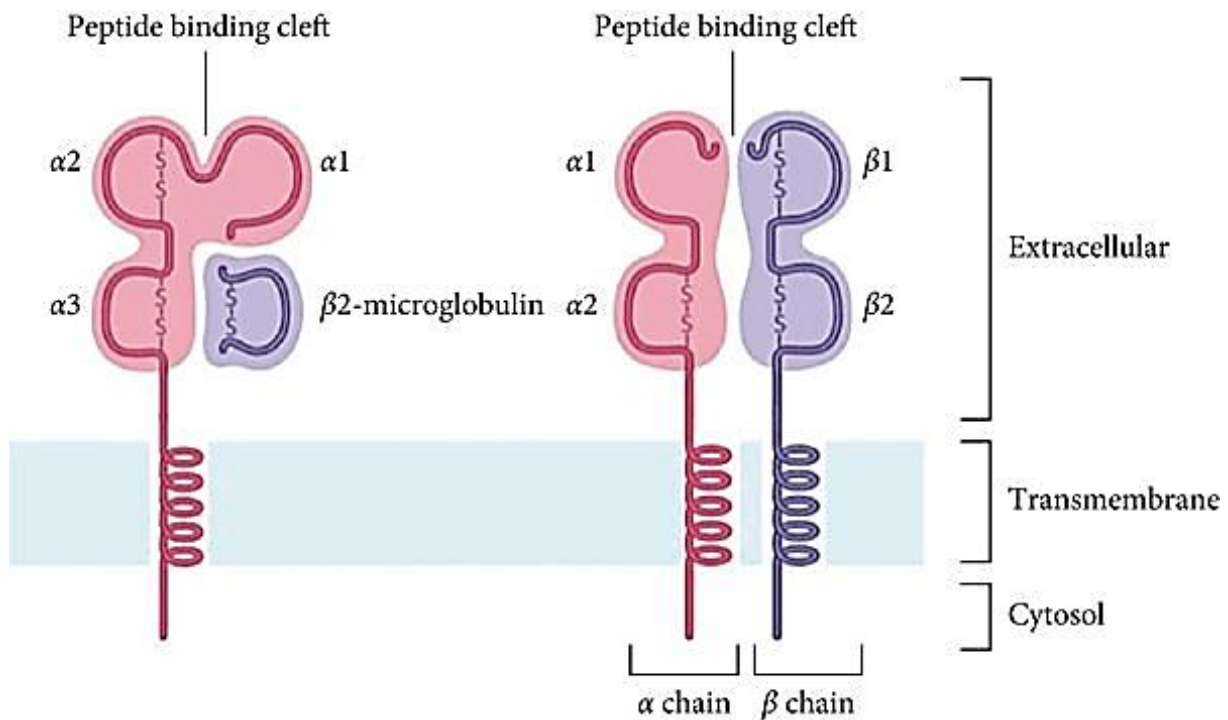


Figure 09 : Molécules HLA de classe I et de classe II.

4.3. Molécules HLA de classe III

La région du génome du MHC de classe III code pour plusieurs molécules de l'inflammation importantes ; elles comprennent les fractions du complément C2, C4 et le facteur B ; le tumor necrosis factor (TNF)-alpha ; la lymphotoxine ; et 3 protéines de choc thermique, qui aident à protéger les cellules du stress et à maintenir l'homéostasie protéique.

Les antigènes définis sérologiquement et codés par des loci de gènes de classe I et II du système HLA reçoivent des désignations normalisées (p. ex., HLA-A1, -B5, -C1, -DR1). Les allèles définis par séquençage de l'ADN sont associés à un nom pour identifier le gène, suivi d'un astérisque, les nombres représentant le groupes d'allèles (souvent l'équivalent sérologique de l'antigène codé par cet allèle), deux points et des nombres représentant l'allèle spécifique (p. ex., A*02 :01, DRB1*01: 03, DQA1*01:02). Parfois des numéros supplémentaires sont ajoutés après deux points pour identifier des variants alléliques codant pour des protéines identiques, et après un autre deux points, d'autres nombres sont ajoutés pour désigner des polymorphismes des introns ou des régions non traduites en 5' ou 3' (p. ex., A*02:101:01:02, DRB1*03:01:01:02) (43).

5. Association HLA - DT1

L'association entre le DT1 et certaines spécificités HLA a été abordée par des études portant sur des familles ainsi que dans la population générale. Initialement, au cours des années 70, on a déterminé l'association entre le DT1 et les gènes HLA de classe I (B8 et B18). Plus tard, les études ont montré que l'association était plus forte avec les gènes HLA de classe II (loci DR et DQ). HLA DR3 et HLA DR4 (chez les caucasiens) étaient présents chez 90 % des DT1, par opposition à la population témoin où ils ne représentaient que 30 % des cas. Chez les Africains,

ce sont les spécificités HLA DR7 et HLA DR9 qui sont impliquées alors que chez les Asiatiques, on a retrouvé une association avec HLA DR4 et HLA DR9.

L'utilisation des techniques de biologie moléculaire a permis de confirmer les résultats obtenus par la sérologie. Grâce aux techniques de séquençage des chaînes polypeptidiques β de DQ on a pu décrire un polymorphisme DQ β 1 (DQ β 57), puis un polymorphisme DQ α 1 (DQ α 52). La présence d'un aspartate en DQ β 57 et une sérine ou histidine en DQ α 52 confère une résistance au DT1. Par contre, La substitution de l'aspartate par une alanine en DQ β 57 et de la sérine/l'histidine par une arginine en DQ α 52 confère une susceptibilité à la maladie . L'idée émise était que ces résidus aminés étaient directement impliqués dans la présentation de l'antigène. Mais les études fonctionnelles, qui se sont intéressées aux sites de liaison peptidique, n'ont pas révélé l'importance de ces positions pour la liaison avec le peptide.

Par ailleurs, le Typage HLA de haute résolution (THR) des loci DRB1*03 et DRB1*04 a permis d'identifier les sous-types d'allèles à risque pour le DT1 ; il s'agit de HLADRB1*0301, HLADRB1*0401, HLADRB1*0402 et HLADRB1*0405. En outre, on a également défini ceux qui sont protecteurs pour le DRB1*04 : HLA-DRB1*0403, HLADRB1*0406.

HLADRB1*0301 coexiste souvent avec HLA DQ2 (DQ A1*0501 3 B1*0201). Il en est de même pour les allèles HLADRB1*0401, HLADRB1*0402, HLADRB1*0405 qui coexistent avec HLA DQ8, subdivision du DQ3 (DQ A1*0301 3 B1*0302). L'association préférentielle de HLA DR4 et du DQ8(Q3) est indépendante du statut du DQ associé : DQB1*0301(Asp57) protecteur ou DQB1*0302 (Ala57) susceptible.

Les études faites chez les caucasiens, ont montré que les haplotypes HLA DR4 3 DQ8(Q3) et HLA DR3 3 DQ2 seuls ou combinés [HLA DR3 3 DQ2/HLADR4 3 DQ8(Q3)], confèrent un risque élevé pour le DT1, et que près de 90 % des enfants DT1 nouvellement diagnostiqués avant l'âge de 15 ans portent l'hétérozygotie (DQ2/DQ8) . Par contre, chez ceux qui ont déclaré la maladie à un âge plus tardif (après 15 ans), l'hétérozygotie est plutôt rare. On parle alors de diabète à marche lente (« LADA ») .

Par ailleurs, on note une augmentation de l'incidence du DT1 parallèlement à l'augmentation de L'hétérozygotie (DQ2/DQ8), fait non retrouvé durant les 20 dernières années. Cette hétérozygotie DQ8/DQ2 semble associée à la survenue précoce du DT1.

D'autre part, l'expression du DQ6 (DQA1*0201 3 DQB1*0602), seul ou associé au DR15 (sub-division du DR2), confère une résistance à la maladie. Ces allèles sont associés négativement avec le DT1 et sont qualifiés de protecteurs. Par ailleurs d'autres allèles protecteurs ont été cités dans la littérature à l'exemple du DR7 (sous-type DRB1*07:01) souvent associé au DQ3 (DQA1*02:01 DQB1*03:03), du DR14 (sous-type DRB1*14:01) associé au DQ5 (DQA1*01:01 DQB1*05:03). Ces associations représentent des haplotypes de protection contre le DT1.

Actuellement, d'autres gènes du CMH sont impliqués dans le maintien de la tolérance centrale ou périphérique vis à vis des antigènes de la cellule β : la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD65), la tyrosine phosphatase (IA-2), l'Insuline et le récepteur du Zinc (ZnT8).

L'IDDM1 héberge les gènes qui codent pour les protéines TAP-1 et TAP-2, les gènes HLA-DM et les gènes LMP2 et LMP7 au niveau de la sous région du CMH de classe II, ainsi que les gènes du TNF³ et de l'HSP70 au niveau de la sous région du CMH de classe III. Les

produits de ces gènes jouent un rôle important dans le contrôle de l'apprêtement de l'antigène à tous les niveaux : étape de dégradation, sélection des peptides immunogènes, leur transport intra-cytoplasmique, leur incorporation dans la gouttière de la molécule HLA (classe I et II) et enfin leur expression sous la forme d'un complexe CMH-peptide à la surface de la CPA pour les présenter aux cellules immunocompétentes.

Le TNF³ est libéré dans le microenvironnement de présentation. Un polymorphisme concernant son gène a été évoqué dans le diabète et dans d'autres MAI mais les résultats obtenus à ce jour ne sont pas concluants. L'éventuelle association d'un quelconque polymorphisme pourrait être en rapport avec le déséquilibre de liaison avec HLA-DQ, DR (44).

6. Méthodes d'études du polymorphisme HLA

6.1. Le typage HLA

Le phénotypage cellulaire est réalisé selon deux techniques, en fonction de la disponibilité des réactifs :

- Par technique sérologique utilisant, soit des anticorps monoclonaux, soit des allo-anticorps obtenus à partir de femmes multipares ou de sujets immunisés volontaires ou de sujets ayant rejeté leurs greffons : c'est la microlymphocytotoxicité dépendante du complément (LCT) qui constitue la technique de référence.
- Par une technique de biologie moléculaire : la PCR-SSP (Polymérase Chain Reaction-Sequence Specific Primer) (45).

6.1.1. Typage sérologique

La technique de Microlymphocytotoxicité (LCT) introduite par TERASAKI et Mc CLELLAND en 1964 est la technique de référence pour la détermination des antigènes HLA de classe I (A, B, C) et de classe II (DR, DQ) (46).

La LCT consiste à incuber les lymphocytes à typer, en présence des ACS monoclonaux anti HLA de classe I ou de classe II de spécificité connue, dans des micro puits séparés, auxquels est ajouté du complément hétérologue de lapin, afin de lyser les cellules portant l'Ag correspondant au sérum utilisé .

La lyse cellulaire est appréciée par différentes méthodes distinguant les cellules mortes de cellules vivantes par un colorant vital ou fluorescent. Le typage est effectué sur des Ly totaux (T+B) pour les Ags de classe I et sur des mononucléées débarrassées des Ly T, ou enrichies en Ly B pour le typage de HLA classe II.

Ces Ly sont séparés préalablement soit par centrifugation en gradient de densité ou par billes immunomagnétiques (47).

6.1.2. Typage génomique

Le typage HLA peut être réalisé par différentes techniques de biologie moléculaire basées sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) qui permet l'amplification en chaîne d'un brin d'ADN complémentaire synthétisé à partir d'une matrice. Il peut s'agir :

_De la PCR-SSO ou PCR using Sequence Specific Oligonucleotides.

_De la PCR-SSP ou PCR Sequence Specific Primers (SSP).

❖ La Polymérase Chain Reaction (PCR)

Est une méthode d'amplification de séquences d'acides nucléiques (gène) par une polymérisation en chaîne (PCR).

• Principe

La PCR est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire d'un ADN servant de matrice. Le processus est initié par l'association d'une amorce ou primer qui est un segment d'acide nucléique complémentaire du brin à amplifier. L'amorce est un oligonucléotide synthétique d'une longueur de 17 à 30 bases. L'hybridation de l'amorce avec son ADN cible est immédiatement suivie de son élongation par la polymérase, ce qui a pour conséquence la synthèse d'un ADN double brin (48).

6.1.3. PCR-SSO (polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide).

La technique de PCR-SSO reverse en milieu liquide est adaptée à la technologie Luminex. Ainsi sur chaque type de microsphères est fixé, grâce à des groupements carboxyles, un oligonucléotide unique. Avant lecture au Luminex plusieurs étapes sont nécessaires:

1. Amplification des exons sélectionnés selon le typage, en présence de Taq polymérase et des amorces marqués directement ou indirectement par une autre molécule fluorescente (Cy3 ou biotine).
2. Hybridation entre les oligo-nucléotides fixés sur les billes et l'ADN amplifié marqué.
3. Selon le système utilisé (si l'amorce biotinylé) une dernière étape consiste à révéler les fragments d'ADN fixés sur les billes par la streptavidine/phycoérythrine.

La technologie Luminex s'avère être la technique la plus sensible de toutes. Elle est fondée sur le principe de la cytométrie de flux alliant l'utilisation de microbilles fluorescentes en polystyrène et une double lecture après excitation par deux faisceaux laser. En variant la proportion des deux fluorochromes, on obtient une gamme possible de cent catégories de microsphères, chacune étant caractérisée par un code couleur selon l'intensité de fluorescence émise. Chaque type de bille est recouvert d'antigènes HLA différents. La présence d'anticorps spécifiques dans le sérum testé sera révélée par des anticorps anti-IgG humaines conjugués à la phycoérythrine. Le laser rouge à diode (633 nm) excite les fluorochromes incorporés dans les billes induisant l'émission de fluorescence rouge (675 nm) et infrarouge (712 nm) ce qui permet l'identification du type de bille.

Le laser vert excite la phycoérythrine permettant la détection d'anticorps anti-HLA fixés sur un type de billes spécifique.

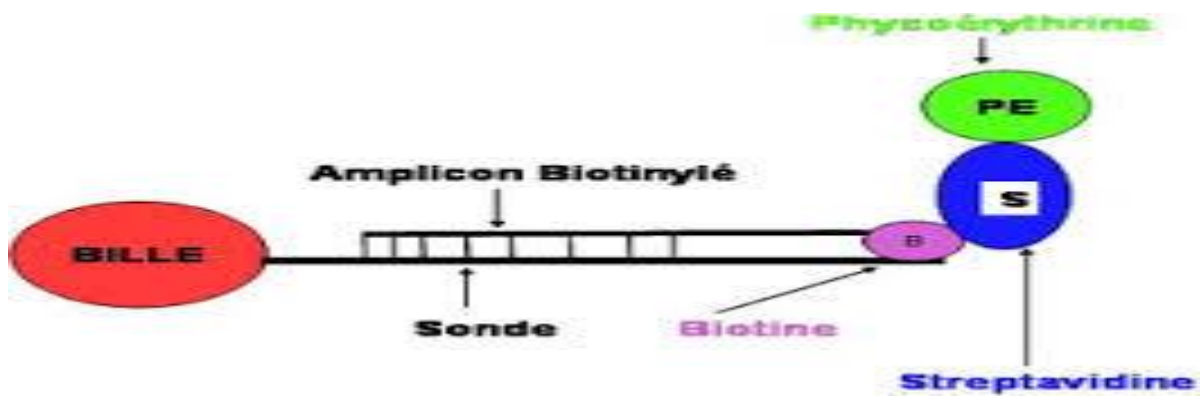


Figure 10: Détection d'allèles HLA par technologie Luminex (Moalic, 2008)

6.1.4. PCR- Sequence Specific Primers (SSP)

La technique de PCR (SSP) a été développée en 1992 et utilise une ou deux amorces judicieusement choisies pour n'être capables de s'hybrider qu'avec une séquence déterminée spécifique d'un allèle ou d'un groupe d'allèle. L'amplification ne sera vraiment effective que si la séquence de l'amorce est complémentaire de la séquence présente dans l'ADN génomique. Un gel d'électrophorèse en agarose à 2 % après coloration de l'ADN au bromure d'éthidium (agent s'intercalant dans l'ADN), visualisé sous UV permet de voir les fragments amplifiés. Il s'agit d'une technique rapide, plutôt réservée aux typages ponctuels comme la demande de typage HLA pour les dons d'organes. Elle génère très peu d'ambiguïtés de typages (c'est-à-dire que plusieurs possibilités de typage existent pour le même individu), mais elle ne détecte pas les nouveaux allèles (46).

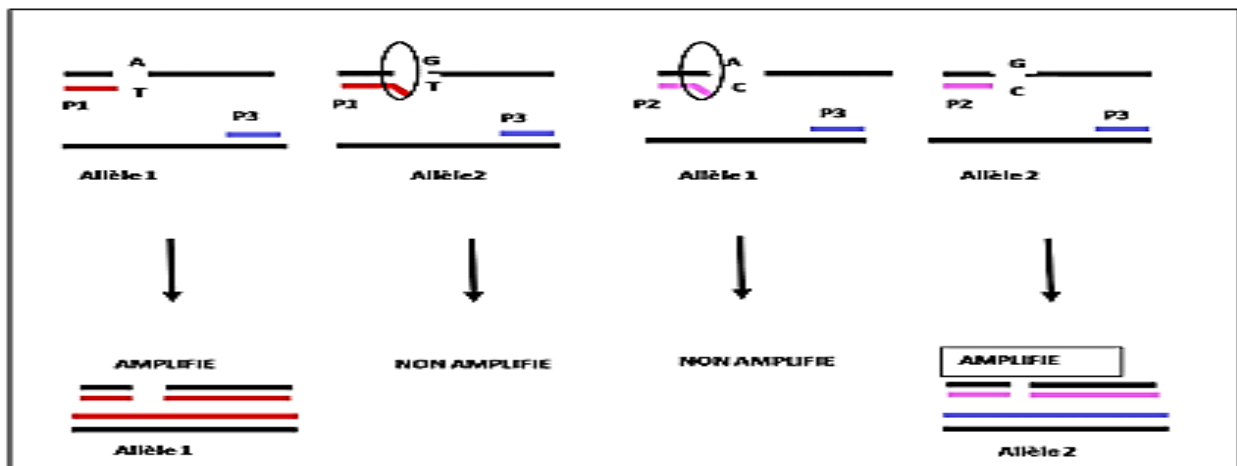


Figure 11 : Typage HLA par la technique de PCR-SSP de haute résolution.

6.2. Les technologies NGS

Les technologies NGS, ou technologies de séquençage de deuxième génération (après Sanger), sont un ensemble de machineries et techniques de séquençage développé par plusieurs industriels, comme

Roche, Illumina, et Life Technologies. Elles sont entrées dans le domaine de la recherche entre 2005 et 2007 et ont simplifié l'accès au séquençage, notamment en réduisant le nombre

d'étapes nécessaires pour l'obtention des résultats et en permettant le séquençage en parallèle de millions de séquences courtes, ou reads, le long du génome pour le reconstruire entièrement.

En 2012, l'application des NGS pour le typage HLA a été évaluée par le 16^{ème} International HLA and Immunogenetics Workshop (IHIW) qui a mis en lumière leur intérêt dans l'exploration de la région du CMH mais également leurs limites. Les NGS sont capables de résoudre certaines ambiguïtés des PCRSBT mais manquent encore d'outils d'analyse, et la taille des reads est parfois limitée pour identifier certains loci. Cela explique le succès continu des PCR-SSO/SSP et SBT. Plus tard, en 2014, Gabriel et al. soulèvent la difficulté d'assemblage du génome au niveau des gènes HLA après un séquençage. Puis, en 2015, Hosoi et al. saluent l'arrivée des premiers kits NGS pour le HLA mais les problèmes de résolution de la phase, donc de détermination des haplotypes de toutes les régions, ralentissent encore la démocratisation des NGS. La recherche continue en bioinformatique et en immunogénétique a mené vers de nouveaux algorithmes d'alignement des reads de la région du CMH sur un génome de référence. Le 17^{ème} IHIW a ainsi statué positivement sur l'utilisation des NGS sur le typage HLA, toujours avec des réserves sur l'analyse des séquences répétées ; ce nouveau standard a été confirmé plusieurs fois, mettant en avant un taux d'erreur plus faible que la PCR-SBT. Les technologies NGS, notamment Illumina, permettent maintenant de typer les allèles HLA en routine.

Une troisième génération de séquenceurs a récemment fait surface et elle permet notamment de lever les problèmes de phase et les ambiguïtés en travaillant avec reads plus longs, comme PacBio SMRT ou même en analysant l'ADN en molécule entière avec Oxford Nanopore Technology MinION.

Bien que des problèmes analogues à la seconde génération ont ralenti leur usage, Mosbrugger et al. ont récemment pu les utiliser pour séquençer 11 loci HLA avec un taux d'erreur faible de 0.02% en moyenne.

Les nouvelles technologies de séquençage sont maintenant un maillon essentiel de la chaîne de production des données HLA, que ce soit dans la recherche fondamentale ou en clinique. Des améliorations continues sur les algorithmes permettent maintenant l'assemblage du génome dans la région du CMH. Actuellement, huit séquences de références décrivent la région du CMH, cependant une seule est utilisée lors de l'alignement. Dilthey est démontré qu'augmenter le nombre de séquences de référence améliore le typage. Ainsi, pour intégrer toutes les variations de la région, ils ont proposé un modèle de référence de génome par graphe qui prend en compte tous les allèles connus, sans faire de séquence consensus.

Le séquençage HLA est donc en constante évolution. L'antigène unique MAC identifié par Jean Dausset est alors successivement devenu HLA-A2, puis HLA-A*02:01, et enfin HLA-A*02:01:01:01. Ces différentes notations représentent l'évolution de la nomenclature du HLA qui a été créée au fur et à mesure des changements technologiques et de la meilleure compréhension de la région du CMH (49).

Deuxième Partie

Matériel et méthodes

1. présentation du laboratoire

1.1. Lieu et période d'étude

Notre enquête clinique et descriptive a été réalisée au niveau de l'Etablissement Public Hospitalier, Ahmed Benbella (kenchela) et la clinique multiservices Eljadida à Kais.



1.2. Organisation et activité du laboratoire

Le laboratoire de biologie de l'hôpital Ahmed Benbella est constitué de quatre unités :

1. Hémodiagnostic : Numération de la formule sanguine (NFS) et Ionogramme sanguin.
2. Biochimie: Dosage de quelques paramètres Biochimiques (Glucose, urée, TG).
3. Hémostase: Réalisation du groupage et Examen du taux de prothrombine (TP).
4. Sérologie : réalisation (CRP ; sérologie du Wright).

Le laboratoire de biologie de clinique multiservices Eljadida (Kais) est constitué de trois unités

1. Hémodiagnostic : Numération de la formule sanguine (NFS) et Ionogramme sanguin.
2. Biochimie: Dosage de quelques paramètres Biochimiques (Glucose, urée , TG).
3. Sérologie : réalisation (CRP ; sérologie du Wright).

1.3. Horaire du travail

- Les différents employés s'organisent de façon à ce qu'il y ait toujours 2 personnes au laboratoire de 7h00 à 8 h00 Pour le lendemain.
- Il faut toujours, selon la législation, un Médecin biologiste et chef de service dans le Laboratoire

2. Type d'étude

C'est une étude épidémiologique analytique observationnelle utilisée pour tester des hypothèses concernant la relation entre les gènes du système HLA et le Diabète d'une manière générale et plus particulièrement le Diabète InsulinoDépendant (DID) ou plus communément le Diabète de Type 1.

3. Objectifs de l'étude

Notre travail a pour objectif, d'une part à déterminer l'incidence et évaluer la fréquence du diabète, et d'autre part à déterminer les gènes HLA les plus fréquents associés à cette pathologie, afin de définir les gènes les plus exposés à cette pathologie.

4. Matériel

4.1. Appareil

- Centrifugeuse (DRAGONLAB DM 04125).
- Coulter de Numération de Formule Sanguine (FNS) (mindray BC 5150).
- Bain Marie. (SELECTA)
- Spectrophotomètre (mindray BA -88A)
- Agitateur de kline (Kline)
- Etuve de bactériologie (JOUAN Ancibateur E 853)
- Les pipettes





4.2. Réactif biochimique

Glycémie

Urée

Créatinine

Acide Urique.

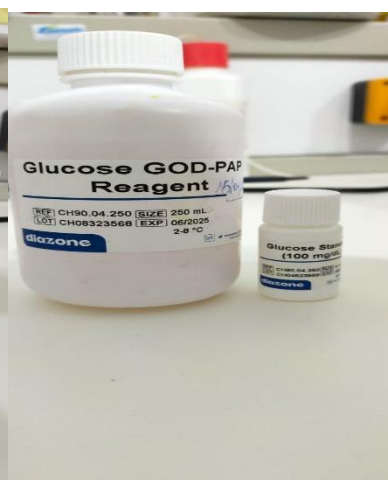
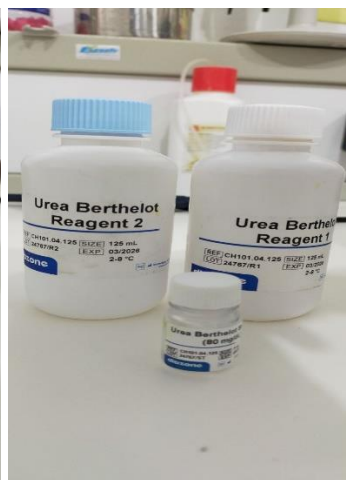
Gamma GT

CRP

Réactif pour détermine du groupage sanguine (ABO/D)

Triglycéride ASAT ALAT

Cholestérole HDL LDL



5. La phase pré analytique

La phase pré-analytique est une étape cruciale qui conditionne la qualité du processus analytique. Elle influence directement l'exactitude, la fiabilité et la reproductibilité des résultats. Le patient y occupe une position centrale : son état, son confort, ainsi que les conditions dans lesquelles il est pris en charge, sont des éléments essentiels pour assurer le bon déroulement de cette phase.

5.1. Le prélèvement

5.1.1. Conditions particulières de prélèvement

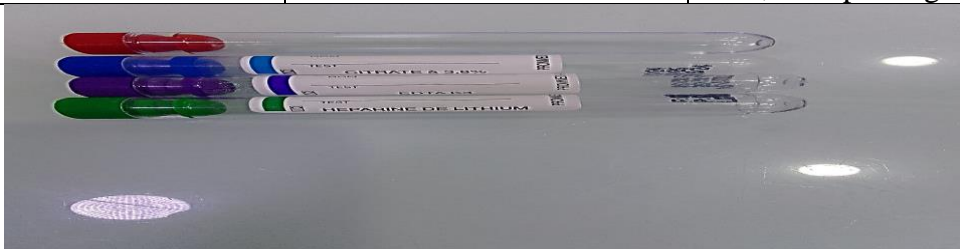
Avant de réaliser le prélèvement du patient il faut s'assurer :

S'assurer que les analyses demandées sont compatibles avec la préparation préalable du patient (jeûne, médication, etc.).

- Vérifier que l'horaire du prélèvement respecte les recommandations spécifiques à chaque analyse.
- Préparer les bons tubes de prélèvement.
- Appliquer le garrot avec modération, pendant moins d'une minute si possible.
- Respecter l'ordre prédéfini de remplissage des tubes pour éviter toute interférence.
- S'assurer que chaque tube est rempli correctement, selon les repères indiqués, puis homogénéiser le contenu en effectuant des rotations douces.
- Ne jamais transférer le sang d'un tube à un autre.
- Étiqueter étiquettes des tube (nom, prénom, Age)

Tableau 1 : différents tubes du prélèvement

Anticoagulant	bouchon	Champ d'application
Tube sec	rouge	sérologie
Citrate de sodium	bleu	Coagulation, hémostase
Héparine de lithium	vert	Biochimie
EDTA	violet	FNS, Groupe sanguins



5.1.2. Étapes du prélèvement

Étapes du prélèvement sanguin

Voici les étapes générales d'un prélèvement sanguin :

1. Préparation : Le patient est confortablement installé et la zone de prélèvement est désinfectée.
2. Identification : Le professionnel de santé vérifie l'identité du patient pour éviter toute erreur.

3. Choix de la veine : Une veine adaptée est localisée, le plus souvent dans le bras.
4. Pose du garrot : Un garrot est placé autour du bras pour favoriser le remplissage veineux.
5. Insertion de l'aiguille : L'aiguille est insérée délicatement dans la veine.
6. Collecte du sang : Le sang est prélevé dans des tubes spécifiques selon les analyses demandées.
7. Retrait de l'aiguille : Une fois le prélèvement terminé, l'aiguille est retirée.
8. Compression du site : Une compresse est appliquée sur le point de ponction pour arrêter le saignement, puis un pansement est posé.



5.2. Centrifugation

Pour mesurer les concentrations des paramètres biochimiques dans le sérum, les échantillons doivent d'abord être centrifugés à 4000 tours par minute pendant 5 minutes à l'aide d'une centrifugeuse. Cette étape permet de séparer les globules rouges et le fibrinogène (qui forment le culot) du plasma (qui reste en surnageant).

Ensuite, le plasma (surnageant) est récupéré dans des tubes afin de faciliter les manipulations, assurer une bonne conservation et éviter la dégradation des paramètres à analyser.

6. Phase analytique

Il s'agit de l'étape technique proprement dite de l'analyse. C'est la phase où l'analyse est réalisée, soit manuellement, soit à l'aide d'un automate. Elle comprend l'ensemble des étapes nécessaires à l'obtention d'un résultat fiable à partir de l'échantillon.

Cela inclut la vérification des réactifs (validité, conditions de conservation), le contrôle de qualité (passage des contrôles), la préparation de l'automate (calibration, maintenance), le chargement des échantillons, ainsi que l'application correcte de la méthode d'analyse en suivant rigoureusement les procédures et les modes opératoires.

6.1. Analyse biochimique

Chez tous les sujets étudiés, nous avons évalué divers paramètres biochimiques sanguins afin de caractériser leur profil lipidique (triglycérides, cholestérol total), leur fonction hépatique (ASAT, ALAT, Gamma-GT), leur fonction rénale (urée, créatinine, acide urique), ainsi que leur glycémie.

Lors de cette phase, les échantillons prélevés ont été traités à l'aide de réactifs des marques ULTRACARE et Diazone, dans le but de mesurer les concentrations des différents paramètres.

Les dosages ont été réalisés à l'aide d'un spectrophotomètre, avec des lectures effectuées à des longueurs d'onde comprises entre 505 et 600 nm. Les concentrations des paramètres analysés sont proportionnelles à l'intensité de la coloration développée lors de chaque réaction.

6.1.1. Status glucidique

❖ Glycémie

❖ Principe

La glycémie correspond à la concentration de glucose dans le sang. Son dosage repose généralement sur une méthode enzymatique utilisant la glucose oxydase (GOD), selon la méthode de Trinder.

Le glucose est oxydé par la GOD en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Le H₂O₂ formé réagit ensuite, en présence de peroxydase (POD), avec des substrats chromogènes (comme le chloro-4-phénol et le 4-aminoantipyrine) pour produire un complexe coloré (quinonéimine rouge).

L'intensité de cette coloration, mesurée par spectrophotométrie à 500 nm, est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon sanguin.

❖ Mode opératoire

❖ Le Blanc Réactif

En biochimie, le blanc réactif est une solution utilisée pour calibrer le spectrophotomètre. Il permet d'évaluer l'absorbance du solvant seul, sans réactifs ni échantillon, afin de régler l'appareil à zéro. Cette étape est essentielle pour garantir des mesures précises lors du dosage.

❖ Étalon

L'étalon est une solution de concentration connue, pré-titrée par le fabricant selon chaque méthode de dosage. Il sert à étalonner l'appareil de mesure et à assurer l'exactitude des résultats. Il existe donc autant de valeurs d'étalon que de méthodes utilisées. Il est utilisé comme référence pour la calibration.

❖ Contrôle

Le contrôle correspond à un échantillon dont la concentration est connue et considérée comme normale. Il permet de vérifier le bon déroulement du protocole et d'assurer la fiabilité et la justesse des résultats obtenus.

❖ Mode opératoire : Technique manuelle de dosage du glucose (méthode colorimétrique)

.Préparation des tubes à essai :

Prélever les volumes nécessaires de réactifs et d'échantillons (plasma hépariné) dans des tubes à essai.

Agitation et incubation :

Bien homogénéiser le contenu des tubes, puis incuber :

_soit 10 minutes à température ambiante (16–25 °C),

_soit 5 minutes à 37 °C.

Lecture de l'absorbance :

Mesurer l'absorbance de l'étalon et de l'échantillon contre le blanc réactif à une longueur d'onde de 500 nm.

La couleur formée reste stable pendant au moins 2 heures, ce qui permet une lecture différée si nécessaire.

Tableau 02 : mode opératoire de dosage de glucose

	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon glucose (S)	–	10 µl	–
Echantillon	–	–	10 µl
Réactif (A)	1,0 ml	1,0ml	1,0 ml

6.1.2. Status lipidique

❖ Triglycérides (Méthode colorimétrique enzymatique)

❖ Principe :

La détermination des triglycérides repose sur une hydrolyse enzymatique catalysée par la lipase, qui dégrade les triglycérides en glycérol et acides gras. Le glycérol est ensuite transformé par une série de réactions enzymatiques produisant du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier réagit avec la 4-aminoantipyrine et le 4-chlorophénol en présence de la peroxydase, formant un composé coloré, la quinonéimine, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en triglycérides

❖ Mode opératoire :

Tableau 03 : mode opératoire de dosage de triglycéride

	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif (ml)	1 ml	1 ml	1 ml
Etalon µl	-	10 µl	-
Echantillon µl	-	-	10 µl

❖ Cholestérol

Le cholestérol total est mesuré dans le plasma à l'aide d'une méthode enzymatique. Les esters du cholestérol sont d'abord hydrolysés en cholestérol libre et acides gras par une estérase. Ensuite, le cholestérol libre formé, ainsi que celui déjà présent, sont oxydés par la cholestérol oxydase, produisant de la cholesténone et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce peroxyde, en présence de la peroxydase, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine/phénol), formant un composé coloré rouge. La concentration du cholestérol total dans le sérum est ensuite déterminée à partir de l'intensité de cette coloration.

❖ Cholestérol-HDL

La méthode utilisée est une technique enzymatique couplée à une lecture spectrophotométrique. Elle repose sur l'utilisation d'un détergent qui solubilise sélectivement les HDL, les rendant accessibles à la réaction enzymatique avec le chromogène, la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase. Cette réaction produit une coloration mesurable à 600 nm. Par ailleurs, un poly-anion est ajouté pour stabiliser les autres lipoprotéines (VLDL, LDL, chylomicrons) en les rendant non réactives avec le système enzymatique.

❖ Cholestérol-LDL :

La concentration en LDL-cholestérol est déterminée par calcul, à partir des concentrations du cholestérol total (CT), du cholestérol HDL (HDL-C) et des triglycérides (TG), selon la formule de Friedewald : $LDL-C (g/L) = CT - (TG/5) - HDL-C$

6.1.3. Status de la fonction rénal

❖ Urée

❖ Principe

La détermination de l'urée repose sur une méthode enzymatique et colorimétrique. L'enzyme uréase catalyse l'hydrolyse de l'urée en ammoniac (NH₃) et dioxyde de carbone (CO₂).

Les ions ammonium (NH₄⁺) produits réagissent ensuite avec le chlore et le salicylate pour former un complexe coloré bleu-vert.

L'intensité de cette coloration, proportionnelle à la concentration en urée dans l'échant

❖ Mode opératoire

Tableau 04 : mode opératoire de dosage d' Urée

Pipette dans des cuvettes	Blanc	Echantillon ou standard
---------------------------	-------	-------------------------

Echantillon /STD	----	10 µl
Réactif enzymatique	1000 µl	1000 µl
Mélanger et incubé 5min, à 20 25° c ou 3 min 37° C		
Réactif 2	1000 µl	1000 µl
Mélanger et incubé 10 min à 20.....25° C OU min, à 37° C lire ABS DE L'échantillon (Aéch et du Astd) à 546 nm contre le blanc de réactif		

❖ **Créatinine**❖ **Principe**

Le test repose sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium, méthode décrite pour la première fois par Jaffe en 1886. La créatinine réagit avec le picrate alcalin pour former un complexe rouge.

L'intervalle de temps utilisé pour les mesures est choisi afin d'éviter les interférences dues à d'autres composants du sérum. L'intensité de la couleur formée, directement proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon, est lue directement par le spectrophotomètre, sans préparation supplémentaire.

❖ **Mode opératoire****Tableau 05** : mode opératoire de dosage de Créatinine

	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif ml	1 mL	1 mL	1 mL
Etalon µl	-	100µL	-
Echantillon µL	-	-	100µL

❖ **Acide urique**❖ **Principe**

Test colorimétrique enzymatique :

L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoïne, avec production concomitante de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier réagit, en présence de la peroxydase (POD) et du TOOS [acide hydroxy-2, N-éthyl N-(m-tolyl)amino-3-propanesulfonique-1], pour former un composé de type quinone-imine de couleur rosée.

❖ **Mode opératoire****Tableau 06** : mode opératoire de dosage d'Acide urique

	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif ml	1 ml	1 ml	1 ml
Etalon µl	-	25 µl	-
Echantillon µl	-	-	25 µl

6.1.4. Status de la fonction hépatique❖ **Gamma gt**❖ **Principe**

La méthode utilisée repose sur les travaux de Szasz, Rosalki et Tarlow. Elle consiste en la réaction suivante :

$L\text{-}\gamma\text{-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide} + \text{glycylglycine} \rightarrow L\text{-}\gamma\text{-Glutamyl-glycylglycine} + p\text{-nitroaniline}$

La vitesse de formation de la p-nitroaniline, proportionnelle à l'activité de la GGT dans l'échantillon, est mesurée par spectrophotométrie à 450 nm.

❖ **Mode opératoire**

Tableau 07 : mode opératoire de dosage de Gamma gt

	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif ml	1 ml	1ml	1 ml
Etalon μ l	-	100 μ l	-
Echantillon μ l	-	-	100 μ l

❖ **ASAT (TGO) – Aspartate Aminotransférase**✓ **Principe**

L'ASAT catalyse la réaction entre l'acide L-aspartique et l' α -cétoglutarate, produisant de l'oxaloacétate et du glutamate. L'oxaloacétate est ensuite réduit en malate par la malate déshydrogénase (MDH), en présence de NADH, qui s'oxyde en NAD^+ . La diminution de l'absorbance à 340 nm reflète l'activité enzymatique.

❖ **Mode opératoire****Tableau 08** : mode opératoire de dosage de l'ASAT

	Echantillon
Réactif ml	1ml
Echantillon μ l	100 μ l
Lecture : Mesurer la variation d'absorbance à 340 nm pendant 2 à 3 minutes	

❖ **ALAT (TGP) – Alanine Aminotransférase**✓ **Principe**

L'ALAT catalyse la réaction entre la L-alanine et l' α -cétoglutarate, formant du pyruvate et du glutamate. Le pyruvate est ensuite réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH), avec oxydation du NADH en NAD^+ . La baisse d'absorbance à 340 nm est proportionnelle à l'activité de l'ALAT.

❖ **Mode opératoire****Tableau 09** : mode opératoire de dosage de l'ALAT

	Echantillon
Réactif ml	1ml
Echantillon μ l	100 μ l
Lecture : Mesurer la variation d'absorbance à 340 nm pendant 2 à 3 minutes	

6.2. Analyse Hémostase :❖ **FNS (formules numériques sanguines)**❖ **Principe**

Est un examen biologique qui permet d'analyser la composition des cellules sanguines, de les quantifier et d'évaluer certains paramètres du sang. Ce test permet d'examiner les trois principaux types de cellules présentes dans le sang : les globules rouges (érythrocytes), qui assurent le transport de l'oxygène vers les tissus de l'organisme ; les globules blancs (leucocytes), qui sont responsables de la défense du corps contre les infections et d'autres menaces, comme les bactéries, virus et cellules cancéreuses ; et les plaquettes, qui jouent un rôle crucial dans la coagulation sanguine.

Les étapes pour réaliser une NFS sont les suivantes :

1. Vérifier l'état de l'appareil et s'assurer que les valeurs de référence sont correctes avant de commencer l'analyse.
2. Identifier le tube contenant l'échantillon (en notant le numéro d'identification et le nom du patient).
3. Placer le tube dans l'appareil de manière à ce que la sonde puisse prélever le sang à analyser.
4. La sonde remonte automatiquement et est nettoyée.

5. Attendre l'affichage des résultats sur l'écran de l'appareil.
6. Une fois les résultats obtenus, appuyer sur le bouton ID pour procéder à une nouvelle identification et analyse si nécessaire.

❖ TP taux de prothrombine

❖ Principe

Permet de mesurer la vitesse de coagulation du sang ce taux est exprimé en pourcentage

❖ Procédure

Le prélèvement sanguin est effectué au départ en utilisant un tube contenant du citrate pour empêcher la coagulation. Ensuite, une centrifugation est réalisée.

Voici les étapes du processus :

1. Laisser le réactif atteindre la température ambiante.
 2. Homogénéiser le réactif en tournant doucement le flacon, sans l'agiter.
 3. Chauffer à 37°C la quantité nécessaire de réactif en fonction du nombre de tests à réaliser.
 4. Incuber 50 µl du plasma à tester pendant 1 à 2 minutes à 37°C.
 5. Ajouter 100 µl de réactif préchauffé, bien mélanger, puis démarrer simultanément le chronomètre.
 6. Enregistrer le temps avec une précision de 0,1 seconde au moment où la coagulation est observée.
- Les différents employés s'organisent de façon à ce qu'il y ait toujours 2 personnes au laboratoire de 7h00 à 8h00 Pour le lendemain.
 - Il faut toujours, selon la législation, un Médecin biologiste et chef de service dans le Laboratoire.

7. Phase Post-analytique

✓ Les résultats

Les résultats des analyses sont enregistrés informatiquement sur le logiciel MED. Ils subissent une validation technique par le technicien de laboratoire puis une validation biologique par les pharmaciens/médecins biologistes.

8. Analyse statistique

La saisie et la validation des données ont été faites sur des feuilles EXCEL 2019. La comparaison des fréquences et des moyennes des différents paramètres a été réalisée à l'aide de test du khi-deux d'indépendance :

$$X^2 = \sum (O - T)^2 / T$$

T: effectifs théoriques calculés

O : effectifs observés dans l'échantillon

Le nombre de degré de liberté ; ddl= (L-1)x(C-1)

L : nombre de lignes

C : nombre de colonnes

L'effectif théorique est calculé comme suit :

Variable	Effectifs observés		Total
	Echantillon 1	Echantillon 2	
Modalité 1	O11	O12	t'1
Modalité 2	O21	O22	t'2
Total	n'1	n'2	N

On définit l'effectif théorique e_{ij} associé à la case $\{i,j\}$ du tableau par la quantité suivante :

$$e_{ij} = n'1.t'1 + n'2.t'2 / N$$

O : Effectifs observés

t' : Total par ligne

n' : Total par colonne

N : Total des effectifs

Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05. Toutes les données sont exprimées en moyenne \pm écart type ou en fréquence (%). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0,05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

Troisième Partie

Résultats et discussion

1. Echantillons de Khenchela et Kais

Glycémie

La comparaison du taux de glucose (g/L) selon le sexe dans la ville de Khenchela et Kais sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 10: Répartition du taux de glycémie (g/L) en fonction du sexe à Khenchela

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<1.26	42	52,5	40,5	45	48,9	46,5	
>1.26	38	47,5	39,5	47	51,08	45,5	
Total	80			92			172

ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =0,19 < χ^2 théorique= 3,84

Tableau 11: Répartition du taux de glycémie (g/L) en fonction du sexe à Kais

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<1.26	28	37,3	29,3	47	40,2	45,7	
>1.26	47	62,7	45,5	70	59,8	71,3	
Total	75			117			192

ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =0,16 < χ^2 théorique= 3,84

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) un individu est déclaré comme atteint de de diabète de type 2 s'il présente une glycémie supérieure à 1.26 g/l. Dans notre échantillon nous observons un pourcentage de diabétique de 49.4% dont 46.5% sont des hommes.

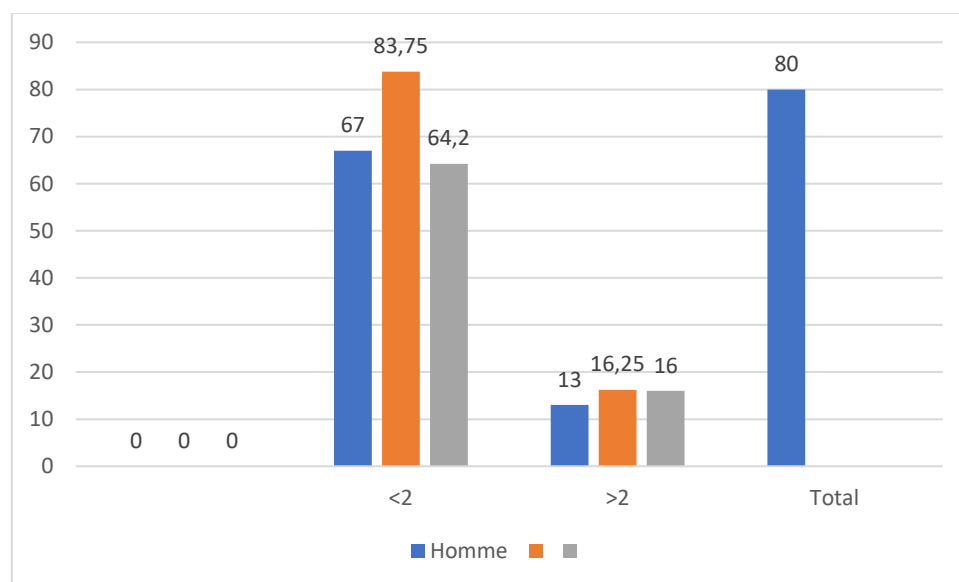


Figure 12: Répartition de la glycémie selon le sexe dans la ville de Khenchela

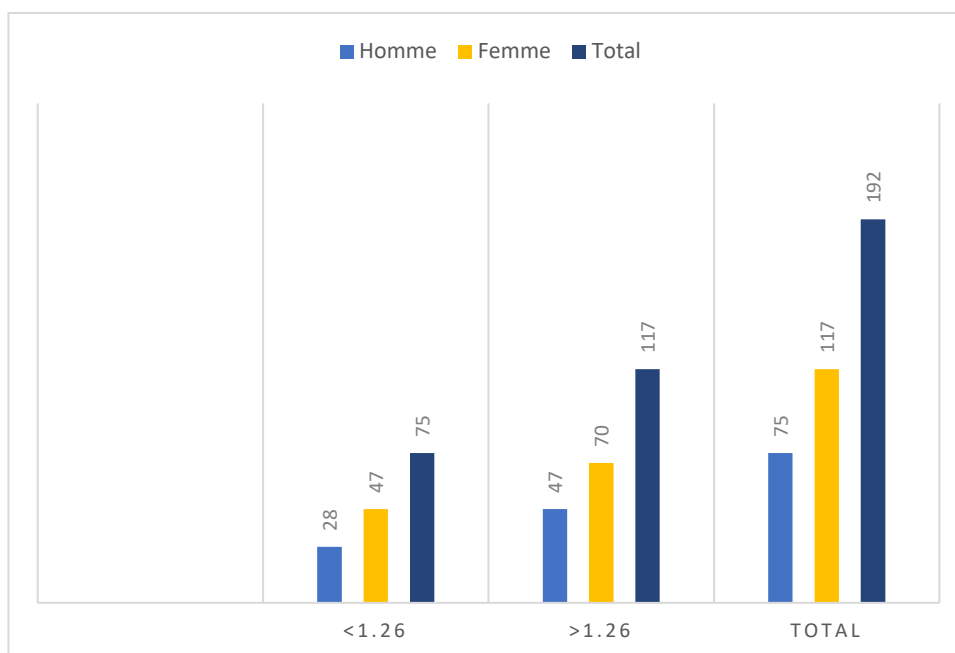


Figure 13: Répartition de la glycémie selon le sexe dans la ville de Kais

Selon la revue El Hakim (2016) l'Algérie n'est pas épargnée par la pandémie du diabète de type 2, sa prévalence varie d'une région à une autre, selon les différentes études menées, la fourchette de la prévalence du DT2 varie entre 8-12% chez les sujets âgés de 30 à 64 ans. Chez les Touaregs du sud algérien dans la même tranche d'âge elle n'est que de 1,3% ce qui conforte l'influence du mode de vie et de l'activité physique sur le développement de la maladie.

L'étude STEP wise – OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 7,3%, par contre l'enquête SAHA en 2004 (groupe centre) 6,8% ; une prévalence similaire à une enquête faite dans la région de Tlemcen en 2008.

De récentes données nationales indiquent des proportions plus élevées : enquête SAHA : 11,8%, TAHINA 12,3%. Nous notons que les facteurs incriminés dans l'augmentation de la prévalence du DT2 dans le monde sont retrouvés en Algérie. L'âge de survenue du DT2 est un autre gradient nord-sud : l'âge de survenue du DT2 est plus précoce en Algérie par rapport aux pays développés, il s'est décalé d'une génération. Il est important de souligner que la fréquence du diabète méconnu en Algérie se situe entre 30 à 50% (El hakim, 2016).

Cholestérol

La comparaison du taux de cholestérol (g/L), à Khenchela et Kais, selon le sexe est présenté dans le tableau 12 et 13, respectivement.

Tableau 12: Répartition du taux de cholestérol (g/L) en fonction du sexe à Khenchela

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<2	67	83,75	64,2	71	77,2	74	
>2	13	16,25	16	21	22,8	18,9	
Total	80			92			172

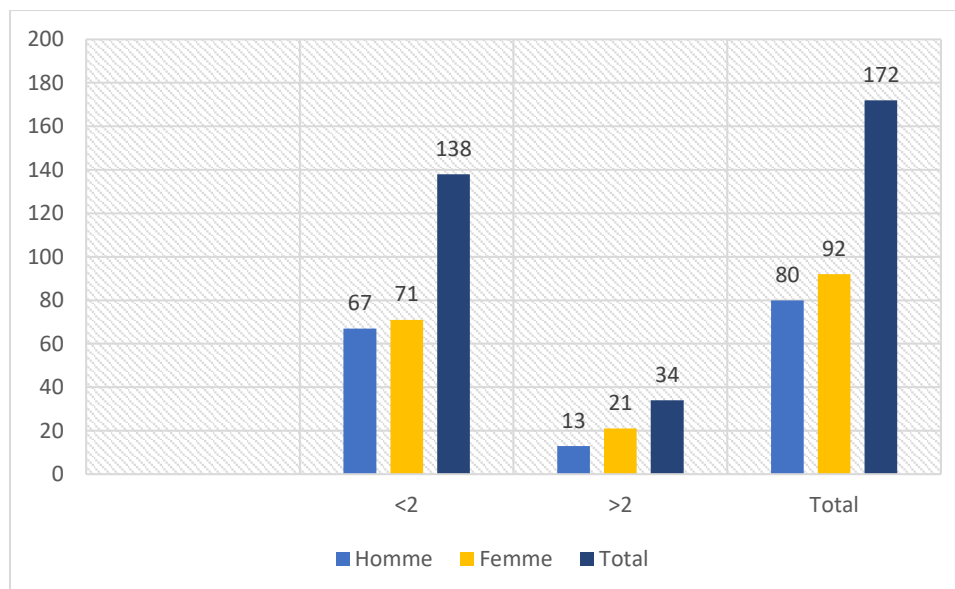
ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =1,04 < χ^2 théorique= 3,84

Tableau 13: Répartition du taux de cholestérol (g/L) en fonction du sexe à Kais

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<2	52	69,3	51,6	80	68,8	80,4	
>2	23	30,7	23,4	37	31,6	36,6	
Total	75			117			192

ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =0,018 < χ^2 théorique= 3,84

En effet nous remarquons qu'il existe une prédominance des femmes avec un pourcentage de plus de 53.48 % à Khenchela et 60.93% à Kais. Ceci n'est pas en adéquation avec d'autres travaux qui stipules que le taux de cholestérol est plus élevé chez les hommes (50) .

**Figure 13:** Répartition du taux de cholestérol selon le sexe à Khenchela

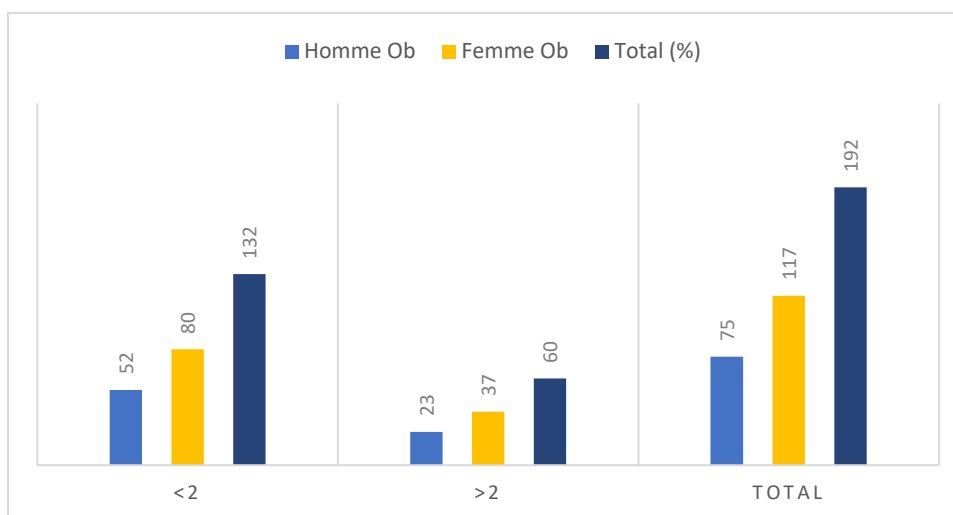


Figure 14: Répartition du taux de cholestérol selon le sexe à Kais

Quant aux taux des Cholestérol, les résultats montrent une Homogénéité relative du paramètre Cholestérol entre les femmes et les hommes (χ^2 calculé =1,04 < χ^2 théorique= 3,84), pour Khenchela et χ^2 calculé =0,018 < χ^2 théorique= 3,84, (p = 0.05).

Triglycérides

Les valeurs des analyses des Triglycérides (g/l) dans les villes de Khenchela et Kais sont énumérées dans le tableau 14 et 15.

Tableau 14 : Répartition du taux de triglycéride (g/L) en fonction du sexe à Khenchela

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<1,5	58	72,5	56	62	67,4	64,9	
>1,5	22	27,5	24,9	30	32,6	28	
Total	80			92			172

ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =0,67 < χ^2 théorique= 3,84

Tableau 15 : Répartition du taux de triglycéride (g/L) en fonction du sexe

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<1,5	55	73,3	52,7	80	68,8	82,3	
>1,5	20	26,7	22,3	37	31,6	34,7	
Total	75			117			192

ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =0,55 < χ^2 théorique= 3,84

Le même résultat est remarqué. Absence de différence significative (p=0.05) est observée entre la distribution des valeurs de TG entre les hommes et les femmes, le χ^2 calculé

$=0,67 < \chi^2_{\text{théorique}} = 3,84$ pour l'échantillon de Khenchela et le $\chi^2_{\text{calculé}} = 0,55 < \chi^2_{\text{théorique}} = 3,84$ pour Kais.

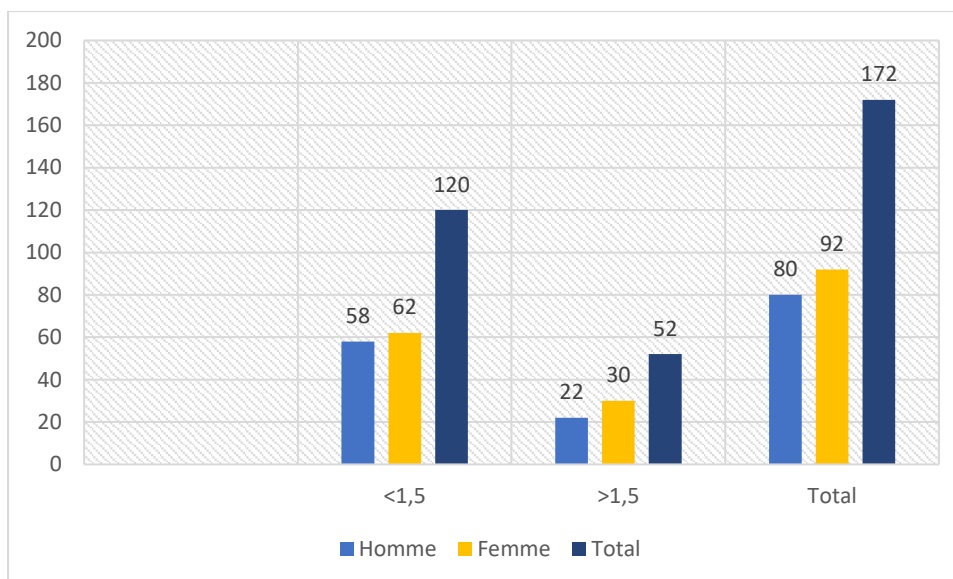


Figure 14: Répartition du taux de Triglycérides selon le sexe

Il est question d'hypertriglycéridémie lorsque les taux des triglycérides plasmatiques sont supérieurs à 2 g/L à jeun. Les valeurs strictement normales sont cependant inférieures à 1,50 g/L, de sorte qu'entre 1,50 et 2 g/L, il est légitime de demander un contrôle.

Plusieurs études ont montré que lors d'un régime hypercalorique, la lipogenèse hépatique est stimulée, entraînant une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycéridémie (Lecerf, 2020).

HDL

Les valeurs des analyses des HDL (g/l) à Khenchela et à Kais sont énumérées dans le tableau 16 et 17, respectivement.

Tableau 16 : Répartition du taux de HDL (g/L) en fonction du sexe

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<0.35	34	42,5	37,2	46	50	43	
>0.35	44	55	43	48	52,8	49,2	
Total	80			92			172

ddl= 1 et seuil de signification $\alpha = 0,05$ $\chi^2_{\text{calculé}} = 0,56 < \chi^2_{\text{théorique}} = 3,84$

Tableau 17 : Répartition du taux de HDL (g/L) en fonction du sexe à Kais.

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<0,35	11	14,7	15,2	28	23,9	23,8	
>0,35	64	85,3	59,8	89	76,1	93,2	
Total	75			117			192
ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =2,44 < χ^2 théorique= 3,84							

En effet un taux de HDL-C < 0,35 g/L multiplie le risque cardiovasculaire par 4 comparativement aux sujets ayant un HDL-C supérieur ou égal à cette valeur. À l'inverse, un taux de HDL-C > 0,55 g/L divise le risque par 2 lorsque le cholestérol total > 2,50 g/L (51).

LDL

Les résultats des taux des LDL sont présentés dans les tableaux 18 et 19. Le taux de cholestérol des LDL est dans l'ensemble étroitement corrélé avec le taux de cholestérol total.

Tableau 18 : Répartition du taux de LDL (g/L) en fonction du sexe à Khenchela

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<1,6	78	97,5	77,7	89	96,7	89,3	167
>1,6	2	2,5	2,3	3	3,3	2,6	5
Total	80			92			172
ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =0,102 < χ^2 théorique= 3,84							

Tableau 19 : Répartition du taux de LDL (g/L) en fonction du sexe

g/l	Homme			Femme			Total (%)
	Ob	%	Th	Ob	%	Th	
<1,6	68	90,7	66	101	86,3	103	
>1,6	7	9,3	9	16	13,7	14	
Total	75			117			192
ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$ χ^2 calculé =0,8 < χ^2 théorique= 3,84							

D'après l'analyse statistique le χ^2 calculé (χ^2 cal= 0.102) est inférieur au χ^2 théorique (χ^2 th= 3,84) ceci montre que la différence n'est pas significative entre les concentrations des LDL-c des hommes et des femmes dans les deux localités. Dans cet échantillon du Chef-lieu de Wilaya (Khenchela) est de 97.09% des patients ont un taux de LDL inférieur à 1,6 g/l. Quant à l'échantillon de Kais nous observons la même constatation. Aucune différence significative entre la distribution des femmes et des hommes, χ^2 calculé =0,8 < χ^2 théorique= 3,84.

Néanmoins le test ne peut être validé, le Khi deux exige des effectifs observés supérieurs à 5 ce qui n'est pas le cas dans ce tableau 14.

L'hypercholestérolémie LDL est un facteur de risque majeur et fréquent de nombreuses maladies cardio et neurovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques...) (52).

Conclusion

Conclusion

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles, tissu adipeux) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion post-prandiale de l'insuline.

Selon, OMS entre 2000 et 2019 les taux de mortalité standardisés selon l'âge due au diabète ont augmenté de 3 %. Dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, le taux de mortalité prématurée due au diabète a augmenté de 13 % (OMS, 2023).

La mesure de différents paramètres glycémiques ainsi que lipidiques permet aux médecins d'évaluer les risques des maladies cardiovasculaires (MCV). Cela a pour but de contrôler l'état de santé générale de toute personne présentant des susceptibilités. IL est conseillé de connaître son taux sanguin de glucose, de cholestérol, HDL et LDL et sa signification, et les mesures à prendre à titre préventif.

Le pronostic vital des malades dépend essentiellement de la précocité du diagnostic et d'une surveillance rigoureuse des facteurs à risques que représentent le tabac, la surcharge pondérale, l'hypertension et le diabète.

L'Organisation mondiale de la santé recommande ainsi la mise en place de campagnes d'information et de sensibilisation du public et des personnels de santé.

Références Bibliographiques

- 1. Bertrand P, Pommier R , Blanchet C , Hervieu V (2022).** Le cancer du pancréas : actualités diagnostiques et thérapeutiques. Bulletin du Cancer.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/am/pii/S1957255722001122>
- 2. Boufenara A, Tamen M K (2020).** Étude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du pancréas dans la région de Constantine [Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine].
<https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2020/Etude%20%C3%A9pid%C3%A9miologique,%20anatomopathologique%20et%20immunohistochimique%20du%20cancer%20du%20pancr%C3%A9as%20dans%20la%20r%C3%A9gion%20de%20Constantine.pdf>
- 3. Mekki R G, Boudiba A (2021).** Pancréatite aiguë: Mise au point sur la prise en charge actuelle. La Revue de Médecine Interne, 42(12), 832–838.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021001828>
- 4. Dhem A (2008).** Cours d’anatomie. Bruxelles : De Boeck.
- 5. Laverdet B (2013).** Physiopathologie du pancréas : Rôle de l’inflammation dans la cancérogenèse du pancréas exocrine [Thèse de doctorat, Université de Limoges].
<https://cdn.unilim.fr/files/theses-exercice/P20133313.pdf>
- 6. Index Santé(2023).** Le pancréas. <https://www.indexsante.ca/chroniques/308/le-pancreas.php>
- 7. André T, Hammel P (2014).** Le cancer du pancréas en questions. Fondation A.R.C.A.D.
- 8. Athmane N, Bouamama H (2015).** Cancer du pancréas : Approche rétrospective (2014–2015) dans l’Est Algérien [Mémoire de Master].
- 9. Parent N (2012).** [Titre de la thèse] [Thèse de doctorat, Université de Tours].
http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2012_Medecine_ParentNicolas/web/html/indexbebf.html?option=com_content&view=article&id=3&Itemid=47
- 10. Hôpital Saint-Antoine – Service de chirurgie digestive(nd /).** Anatomie du pancréas.
<https://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/anatomie-du-pancreas>
- 11. Dr Didier Mennequier (2022) .** Anatomie du pancréas.<https://monhepatogastro.net/anatomie-du-pancreas/>
- 12. Dr Djalel Lounis Khodja (2023).** Pancréas – Anatomie.
<https://www.kenhub.com/fr/library/anatomie/pancreas-anatomie>
- 13. Belalem A, Berkane A (2022).** Cancer du pancréas chez les personnes adultes (2021/2022) [Mémoire de Master].
- 14. Fédération Française des Diabétiques (2017).** 100 ans d’insuline : Un siècle de découvertes, d’engagements et d’espoirs.

https://www.federationdesdiabetiques.org/public/content/1/doc/Livret_100_ans_0.pdf.

15. Laboratoire Cerba (nd). [Titre du document]. <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0313F.pdf>.

16. Fédération des diabétiques (2022). 100 ans d'insuline : Livret commémoratif. https://www.federationdesdiabetiques.org/public/content/1/doc/livret_100_ans_0.pdf

17. Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)(2016). Recommandations : Insulines. <https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/insulines>

18. Bensemaoune H, Chenini T (2018). Étude prospective des pratiques de dépistage du diabète : Cas de la région de Metlili (2017/2018) [Mémoire de Master].

19. Goodman L S, Gilman A (2006). The pharmacologic basis of therapeutics (11th ed., Chapter 60). McGraw-Hill.

20. Meghraoui M (2021). Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le diabète de type 2 dans le milieu professionnel [Mémoire de Master].

21. Sahnine N, Yahiaoui Y(2018). Analyse des moyens à mettre en œuvre pour lutter contre le diabète : Cas CHU l'Hôpital Belloua Tizi-Ouzou [Mémoire de fin d'étude, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou].

22. Fédération Française des Diabétiques (sd). Qu'est-ce que le diabète ? <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>

23. Bourezg C (2017). Recherche d'un terrain génétique et susceptibilité au diabète de type 1 dans la région de Tébessa [Mémoire de master, Université Larbi Tébessi – Tébessa].

24. Diaga M (2020). Profil épidémio-clinique du diabétique nouvellement diagnostiqué au centre de lutte contre le diabète [Thèse de médecine, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, République du Mali].

26. Boulfous M, Messaoudene R (2023). Diabète de type 1 chez l'enfant (à propos de 39 cas) [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine].

27. Daems C, Vanderroost J, Lysy P A(2019). Diabète de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ? *Louvain Médical*, 138(4), 185–192.

28. Sahnine N, Yahiaoui Y (2018). Analyse des moyens à mettre en œuvre pour lutter contre le diabète : Cas CHU l'Hôpital Belloua Tizi-Ouzou [Mémoire de fin d'étude, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou].

29. Brutsaert E (2024). Diabète sucré. Dans Manuel MSD – Édition professionnelle. https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-metaboliques/diabete-sucree-et-troubles-du-metabolisme-glycémique/diabete-sucree#Étiologie_v988026_fr

30. Badache Y, Bouzenoune I, Zara A (2019). Approche épidémiologique du diabète : interrelation stress, alimentation et hypertension dans la région de Jijel [Mémoire de master, Université Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel].

- 31. Khiar S E, Bounemour A (2021).** Étude de la relation entre diabète de type 2 et cancer du pancréas au cours de la pandémie COVID-19 (Approche génétique théorique) [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine].
- 32. Ziane Berroudja W (2017).** Étude de quelques paramètres biochimiques et alimentaires chez les enfants diabétiques de type 1 dans la région de Mostaganem [Mémoire de fin d'études, Université de Mostaganem].
- 33. Hadj Youcef K, Benhoumar R (2021).** Diabète de type 2 et SARS-CoV-19 : Étude prospective auprès de 120 diabétiques constantinois [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine].
- 34. Hamdani A, Gueblaoui H, Djamai M (2024).** Les troubles du métabolisme et diabète [Mémoire de master, Université Abbes Laghrour Khenchela].
- 35. Mayou N, Belhachani M (nd).** Une application web pour la prédiction précoce du diabète basant sur les algorithmes d'apprentissage automatique [Mémoire de master, Université Kasdi Merbah – Ouargla].
- 36. Guerdouh I, Benaissa H, Hammoud N (2021).** Étude des complications cardiovasculaires dans le diabète de type 2 [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine].
- 37. Belghoul R (2021).** Détermination des complications rénales du diabète en fonction de l'âge et du sexe chez des patients de la région de Mostaganem [Mémoire de master, Université de Mostaganem].
- 38. Semmani N, Boughani S (2013).** Effet de l'insuline sur la capture de glucose par les spermatozoïdes et les globules rouges humains [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine].
- 39. Mouhadjer R (2019).** Caractérisation des facteurs de risque génétiques et environnementaux du diabète de type 1 dans la population de Tlemcen : Étude d'association des polymorphismes des gènes HLA de classe II (HLA DR3-DR4) [Mémoire de master, Université de Tlemcen].
- 40. Ndiaye F K (2018).** Étude post-GWAS des gènes de susceptibilité au diabète de type 2 : rôle phare dans la fonction de la cellule β pancréatique [Thèse de doctorat, Université de Lille 2].
- 41. Benyahia A (2017).** Le diabète de type 1 dans une population infantile algérienne : étude de la susceptibilité génétique HLA et des marqueurs immunologiques sériques [Thèse de doctorat en sciences médicales, Université d'Alger].42.
- 42. Radia S (2020).** Impact du typage HLA dans la prédisposition au diabète de type 1 dans la fratrie [Mémoire de projet de fin d'études de Master, Université non précisée].
- 43. Bouras N A (2010).** Étude d'association entre le polymorphisme du gène MICA (met 129 val) et la spondylarthrite ankylosante dans un échantillon de la population de l'Ouest Algérien [Mémoire de diplôme de Magistère, Université non précisée].

- 44. Zemouli Y (2020-2021).** Le complexe majeur d'histocompatibilité [Mémoire ou document académique, Université non précisée].
- 45. Delves P J (2024).** Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA). University College London. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/authors/delves-peter>
- 46. Miloudi (sd).** Cours de complexe majeur d'histocompatibilité. HMRUC.
- 47. Cheref T (2022).** Étude de la fréquence des allèles HLA dans une population algérienne [Mémoire de master génétique, Université Saad Dahlab - Blida 1].
- 48. Hellas N, BelaiB L(2018).** Étude du polymorphisme HLA dans la population de l'Est Algérien [Mémoire de master Biologie Moléculaire et Cellulaire, Université Mohammed Seddik Ben Yahia - Jijel].
- 49. Venceslas DOUILLARD (2022).** Imputation HLA dans des populations d'ancestralité composite grâce à des méthodes de réduction de dimension . <https://theses.hal.science/tel-03938603v1>.
- 50. TyoukeS(2016).** La dyslipidémie : Enquête préliminaire pour l'évaluation des connaissances du patient dyslipidémique. Thèse. Faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed V, Rabat. 185 p.
- Berthelemy S (2012).** Conseils à un patient atteint d'hypercholestérolémie. Ed. Actualités pharmaceutique, 519.
- 51. Hames D B., Hooper N M., & Houghton J D., (2011).** Biologie moléculaire. Hanse M (2011). Rôle du récepteur aux lipoprotéines, LSR, dans la régulation du transport et de la distribution des lipides alimentaires.
- 52. De Peretti C., Perel C., Chin F, Tuppin P., Iliou M.-C., Vernay M., Castetbon K., Danchin N (2014).** feuillets de biologie. vol lv n° 319.

Résumé

Le diabète sucré se caractérise par une élévation anormale du taux de sucre dans le sang. Il en existe plusieurs types, mais les deux plus fréquents sont le diabète de type 1, qui représente 10 % des cas, et le diabète de type 2, qui constitue plus de 90 % des cas de diabète.

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune multifactorielle caractérisée par une insulino-pénie majeure liée à la destruction ciblée et spécifique des cellules des îlots de Langerhans du Pancréas. Le processus immunologique responsable étant favorisé par une susceptibilité génétique, est déclenché par des facteurs environnementaux (infectieux, alimentaires...).

L'objectif de notre mémoire s'agit d'une recherche bibliographique sur la susceptibilité génétique des gènes du système HLA au diabète, en particulier au diabète de type 1.

Notre travail a consisté, dans un premier temps, à se familiariser avec les techniques d'analyse biochimiques utilisées dans le diagnostic du diabète (Glycémie) ainsi que d'autres types de bilans sanguins. Ensuite, nous avons mené une étude statistique sur un échantillon de données des analyses biochimique (n=364) des localités des villes de kenchela et de Kais, composée de patients des deux sexes, de différentes tranches d'âge.

Mots clés : Diabète, Glycémie, Gènes HLA

Abstract

Diabetes mellitus is characterized by an abnormal elevation of blood sugar levels. There are several types of diabetes, but the two most common forms are type 1 diabetes, which accounts for 10% of cases, and type 2 diabetes, which makes up more than 90% of all cases.

Type 1 diabetes (T1D) is a multifactorial autoimmune disease characterized by a severe insulin deficiency due to the targeted and specific destruction of the insulin-producing cells in the islets of Langerhans. This autoimmune process is driven by genetic susceptibility and triggered by environmental factors such as infections or diet.

The aim of our study is to investigate genetic susceptibility, particularly HLA susceptibility genes, in relation to diabetes—especially type 1 diabetes.

Initially, we familiarized ourselves with the biochemical techniques used in the diagnosis of diabetes (such as blood glucose measurement), as well as other types of blood tests. Subsequently, we conducted a study based on a sample of biochemical analysis data (n=364) from the cities of Khenchela and Kais. The sample included patients of both sexes and various age groups.

Keywords: Diabetes, Blood Glucose, HLA Genes

الملخص

يتميز داء السكري بارتفاع غير طبيعي في نسبة السكر في الدم. توجد عدة أنواع من هذا المرض، لكن النوعين الأكثر شيوعًا هما: داء السكري من النوع الأول، الذي يمثل 10% من الحالات، وداء السكري من النوع الثاني، الذي يشكل أكثر من 90% من حالات السكري.

هو مرض مناعي ذاتي متعدد العوامل، يتميز بنقص حاد في الإنسولين نتيجة التدمير (DT1) داء السكري من النوع الأول الانتقائي والموجه لخلايا جزر لانغرهانس. ويُعزى هذا التفاعل المناعي إلى وجود قابلية وراثية، يتم تحفيزها بواسطة (...عوامل بيئية (كالعدوى، أو النظام الغذائي).

، في الإصابة بداء السكري، HLA تهدف دراستنا إلى تحليل القابلية الوراثية والجينات المرتبطة بها، خاصة جينات وخصوصًا داء السكري من النوع الأول.

في البداية، تعرّفنا على التقنيات البيوكيميائية المستخدمة في تشخيص السكري (قياس نسبة السكر في الدم)، بالإضافة إلى من (n=364) أنواع أخرى من التحاليل الدموية. بعد ذلك، أجرينا دراسة على عينة مكونة من بيانات التحاليل البيوكيميائية منطقتي خنشلة وقايس، تضم مرضى من كلا الجنسين ومن فئات عمرية مختلفة.

HLA الكلمات المفتاحية: داء السكري، نسبة السكر في الدم، جينات